

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**OPIOİDLERLE İNDÜKLENEN HİPERALJEZİNİN ÖNLENMESİNDE,
PARASETAMOLÜN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. NAİME YALÇIN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SEMA TUNCER

KONYA - 2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AĞRI	3
2.1.1. Ağrının Nöroanatomisi ve Nörofizyolojisi.....	4
2.1.2. Nöropatik Ağrı	9
2.1.2.1. Nöropatik Ağrının Patofizyolojisi	10
2.2. PREEMPTİF ANALJEZİ	13
2.2.1. Ketamin	15
2.2.2. Non steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ).....	19
2.2.2.1. Parasetamol.....	19
2.3. OPIYOİD ANALJEZİKLER	21
2.3.1. Opiyoidlerin sistemik etkileri.....	22
2.3.2. Remifentanil.....	23
2.4. POSTOPERATİF AĞRI	26
2.4.1. Hasta kontrollü analjezi (HKA).....	27
2.4.2. Morfin.....	29
2.5. AĞRI ŞİDDETİNİN ÖLÇÜLMESİ	30
2.5.1. Dijital basınç algometresi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	51
7. ÖZET	53
8. SUMMARY	55
9. KAYNAKLAR	57
10. TEŞEKKÜR	63

KISALTMALAR

NMDA	: N-Methyl D- Aspartat
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
COX	: Siklooksijenaz
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
MS	: Medulla spinalis
SG	: Substansiya gelatinoza
CGRP	: Calcitonin Gene Related Peptid
STT	: Spinotalamik trakt
STS	: Spinotalamik sistem
nSTT	: Neospinotalamik yol
pSTT	: Paleospinotalamik yol
PAG	: Orta beyin
RVM	: Rostroventral medulla
DLF	: Dorsalateral funikulus
T	: Transmisyon
GABA	: Gama- amino- butirik- asit
AMPA	: Alfa-amino- 3- hidroksi- 5- metil-4-izoxazolepropionik asit
EOS	: Endojen opiyoid sistemi
FEV1	: Birinci dakika zorlu ekspiryum volümü
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
GİS	: Gastrointestinal sistem
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
ADH	: Antidiüretik hormon
M3G	: Morfin- 3- glukuronid

M6G	: Morfin- 6- glukuronid
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
VAS	: Vizuel analog skala
FS	: Yüz ifadesi skalası (face skala)
MPQ	: Mc Gill Ağrı Sorgulaması
kg	: Kilogram
Lb	: Pound
gr	: Gram
0z	: Ounce
N	: Newton
ASA	: American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anestezistler Birliği)
SAB	: Sistolik arter basıncı
DAB	: Diyastolik arter basıncı
OAB	: Ortalama arter basıncı
KAH	: Kalp atım hızları
SpO ₂	: Periferik oksijen satürasyonu
MAC	: Minimum alveolar konsantrasyon
SS	: Standart sapma
Sc	: Subkutan
İv	: İntravenöz
İm	: İntramüsküler
QST	: Kantitatif sensoriyal test

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Opiyoidler güçlü analjezikler olup orta veya şiddetli ağrının tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardır. Ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmalarına rağmen yüksek doz kullanımlarında hiperaljezi ve allodiniye neden olmaktadır (1). Özellikle remifentanil gibi doza bağlı olmadan hızlı derlenme sağlayan, hızlı yıkılımı olan ilaçlara karşı daha hızlı tolerans gelişmekte ve sekonder hiperaljezi oluşmaktadır (2). Remifentanil kullanılan olguların, postoperatif dönemde daha fazla analjezik ihtiyacı olması akut opiyoid toleransı ile ilişkisini desteklemektedir (3). Antinosisepsiyondaki azalma hiperaljezinin zemininde yer alan bir süreçtir, bu süreç opiyoidler ile indüklendiği gibi opiyoid toleransına da katkıda bulunmaktadır (4, 5, 6). Sekonder hiperaljezi hasarlı alan çevresinde gelişen bir değişikliktir ve mekanik stimulasyona karşı ağrı artışı ile karakterizedir. Nosisseptif afferent inputlar ile tetiklenen spinal korddaki nöronların, eksitabilitesindeki artışın sekonder hiperaljeziye yol açtığı kanıtlanmıştır (7, 8, 9). Postoperatif nöral sensitizasyon hiperaljezi ve allodini olarak ortaya çıkmaktadır (10).

Doku hasarı, sinir disfonksiyonu ve cerrahi sonrası spinal nosisseptif olayların başlatılması ve sürdürülmesinde N-Methyl D- Aspartat (NMDA) reseptörlerinin büyük önemi olduğu bilinmektedir (1). Hayvan ve gönüllülerde yapılan deneysel çalışmalarda, ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin santral sensitizasyonu inhibe ederek opiyoidle indüklenen hiperaljeziyi önlediği gösterilmiştir (11, 12, 13, 14).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) olarak bilinen siklooksijenaz inhibitörlerinin analjezik ve antihiperalezik etkileri, genel anlamda inflamasyonlu dokuda periferel prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile sağlanmaktadır (15). Bununla beraber analjezik etkilerinin kısmen de olsa santral sinir sisteminde Siklooksijenaz (COX) inhibisyonuna bağlı olduğunu gösteren artmış kanıtlarda mevcuttur (16). İzofomlardan COX- 1 ve COX- 2'nin ikisi de rat beyin ve spinal kordunda gösterilmiş (17). Analjezik ve antipiretik etkiye sahip olan parasetamolün analjezik etki mekanizması tam olarak anlaşılmasına rağmen siklooksijenaz enzim (COX- 3) inhibisyonu ile oluşan santral antinosisseptif etkili olduğu düşünülmektedir. Spinal kordda nosisseptif sinyal transmisyonunu inhibe eden seratonerjik inen yolları da aktive ettiğine dair veriler vardır (18). İnsan modellerinde oluşturulan mekanik ve ısı hiperaljezisi üzerine, NSAİİ' ların periferel antihiperalezik etkisi tanımlanmıştır (19). Ratlarda, COX' la indüklenen santral sensitizasyon için kanıtlar mevcutken, insanlarda kısa cerrahi işlemler sonrasında hızlı analjezik etkisinin oturmasından dolayı santral hiperaljezik etki desteklenmiştir, fakat bu etki için hala kesin kanıt yoktur (17, 20).

İnsanlarda opiyoid toleransı, opiyoidlerin analjezik etkileri ve artmış opiyoid ihtiyacı kantitatif duysal testlerle değerlendirilmektedir (21, 22, 23, 24). Postoperatif dönemde yapılan klinik çalışmalarda opiyoidlere bağlı hiperaljezinin değerlendirilmesinde, insizyon çevresinde allodini ve hiperaljezinin kantitatif duysal testlerle değerlendirilmesi objektif ölçümler olarak kabul edilmektedir (11). Bu testlerin, insanlarda nosisepsiyonun değerlendirilmesinde oldukça sensitif olduğu gösterilmiştir (25, 26).

İntraoperatif remifentanil kullanımına bağlı gelişen hiperaljezinin önlenmesinde ketaminin etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (1). Bu konuda parasetamolün etkisinin değerlendirildiği bir klinik çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle bu çalışmada intraoperatif remifentanil kullanımına bağlı gelişen hiperaljeziyi önlemede parasetamolün etkinliğini postoperatif ağrı skoru, opiyoid tüketimi ve kantitatif duysal test ile değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRI

Ağrı ‘pain’ latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güçtür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoriyel veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (27).

Ağrı her zaman subjektif bir duygudur. Bireyler arasında büyük farklılıklar olduğu gibi, yaşanan çevre ve koşullar da ağrıya yanıtı değiştirebilmektedir. Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.

Ağrıyı değişik parametrelere göre aşağıdaki şekilde sınıflamak mümkündür:

- 1) Tipine göre; fizyolojik veya klinik (fizyopatolojik) ağrı
- 2) Süresine göre; akut ve kronik ağrı
- 3) Kaynaklandığı bölgeye göre; somatik, visseral, sempatik ağrı
- 4) Mekanizmalarına göre; nosiseptif, reaktif, deafferentasyon, nöropatik, psikosomatik ağrı

Çeşitli uyaranlar genellikle de doğal uyaranların aşırı şiddette olanları ağrı uyandırmaktadır. Bu uyaranların ortak özellikleri dokulara zararlı olmalarıdır.

Bunlar; üç grupta toplanırlar:

- 1) Fizik hasara neden olan mekanik veya termal uyaranlar
- 2) Laktik asit birikimine neden olan iskemi
- 3) Toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon

Son yıllarda hem ağrılı uyaranları algılayan reseptörlerin (nosiseptör), hem de ağrı uyandırarak veya ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediyatör işlevi gören birçok endojen maddenin (endojen aljezik ve analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır (28).

Nosisepsiyon: Ağrıyı tetikleyen impulsları hazırlayan duyuşal süreçtir. Doku hasarı hakkında bilgi sağlayan özelleşmiş duyuş reseptörlerinin (nosiseptör) aktivasyonu sonucu

oluşan impulsların periferden kortekse kadar iletilmesi olayını kapsar. Kısaca ağrı nosisepsiyonun algılanmasıdır (29).

Endojen analjezik sistem: İlk kez 1973' de gösterilen opiyoid reseptörleri beyin sapı, talamus, nükleus amygdalus, arka hipofiz ve medulla spinalis (MS) substansiya gelatinozasında (SG) yoğun biçimde bulunmakta ve bütün opiyoidler bu reseptörlere spesifik bir biçimde bağlanmaktadır. Bu reseptörlerin opiyoidlerle veya elektrikle uyarılması sonucu analjezi meydana gelmekte ve bu etki antagonistlerle ortadan kaldırılmaktadır. Spesifik reseptörlerin bulunuşundan sonra bunlara bağlanan endojen opiyoid peptidlerin de varlığı ortaya konmuştur (30).

2. 1. 1. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı ileti yolu bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissinin, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (31).

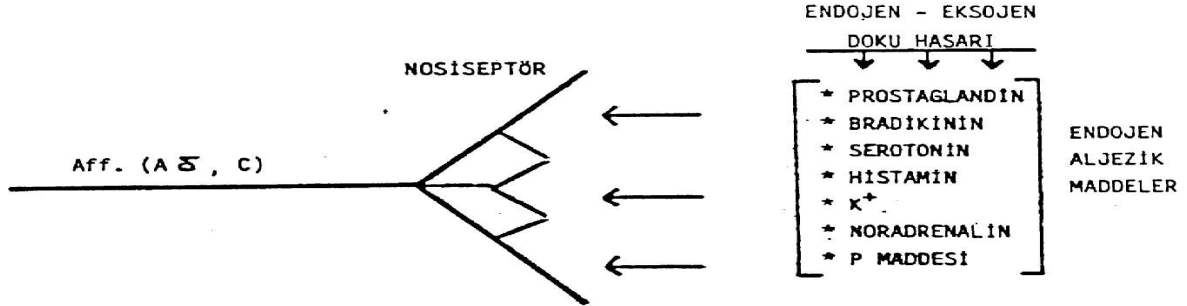
Ağrılı uyarın 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izlemektedir;

1. Transdüksiyon: Ağrılı uyarının reseptörü uyarması
2. Transmisyon: Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi
3. Modülasyon: Ağrı informasyonunun (impulsun) inhibisyonu
4. Persepsiyon: Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanması

Transdüksiyon ve transmisyon dört ana grupta incelenebilir:

1. Periferik sistem: Sensoriyel sinir lifi, nosiseptif afferentler ve bunların ucundaki ağrı reseptörlerinden (nosiseptör) oluşur. Ağrı reseptörleri, en yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas ve tendonlarda lokalize olmuşlardır. Ağrı reseptörlerinin uyarılmaları, endojen ve eksojen doku hasarı sonucu açığa çıkan potasyum, bradikinin, nörokinin A, Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP), serotonin, histamin, noradrenalin, P maddesi gibi endojen aljezik maddeler ile olur (transdüksiyon) (Şekil 1) (32). Nosiseptörler ile alınan ağrı bilgisi miyelinli A- delta ve miyelinsiz C lifleri ile arka kökten spinal kordun arka boynuzuna gelir (1. nöron, 1. sinaps). A-delta liflerinin uçları mekanik ve termal uyanlara yanıt verirken, C lifleri mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarınlarla aktive olur (32, 33). Visserler genel olarak A-delta ve C afferentlerine sahiptir. Kısaca A- delta liflerinin oluşturduğu ağrı, kaçınma ve refleks

aktiviteye (koruyucu refleks), C liflerinin ortaya çıkardığı ağrı ise devam eden doku hasarını belirlemeye ve immobilizasyonu sağlamaya yöneliktir (29).



Şekil 1. Transduksiyon

2. Spinal kord arka boynuzu: A- delta ve C lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls aynı segmentteki anterolateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik reflekse, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak da motor reflekse neden olur (transmisyon). Böylece oluşan spinal refleksler nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabını oluştururlar. Transmisyonda asıl önemli olan, arka boynuzda gelen nosiseptif impulsun aynı segmentte SG' yi çaprazlayarak karşı taraftaki anterolateral gadrant' da spinotalamik trakt (STT) boyunca ilerlemesidir (33).
3. Assendan sistem: Nosiseptif sistemin 1. nöronunun sonlandığı spinal kord arka boynuzundaki segmentten başlayarak talamus'a gelen (2. nöron) assendan sistem, (spinotalamik sistem - STS) transmisyonun önemli bir bölümünü oluşturur. STS; filogenetik gelişimlerine, talamusta sonlanmalarına ve beynin bölgeleri ile ilişkilerine göre farklılık gösteren iki ayrı ana yoldan oluşmaktadır (34).
- Neospinotalamik yol (nSTT); filogenetik olarak daha yenidir. Kalın liflerden oluşur. Talamus'un lateral çekirdeklerine gelir. Burada nosiseptif sistemin 3. nöronu ile sinaps yaparak nosiseptif bilgiyi, somatosensoriyel kortekse projekte eder. Kalın liflerden oluştuğu için impuls hızlı iletilir. Bu sistem ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında detaylı bilgiler vermektedir.

- Paleospinotalamik yol (pSTT); paramedial assendan sistem olarak da adlandırılmaktadır. Filogenetik olarak daha yaşlı olup, ince liflerden meydana gelmektedir. nSTT' nin medialinde seyrederek yukarı çıkar. Multisinaptik yapı gösterir.
4. Supraspinal Sistem: pSTT' nin taşıdığı impulsu formasyo retikularis'e, periaquaduktal gri maddeye, hipotalamus'a, limbik sisteme ve medial talamus' a projekte ederek nosiseptif impulsun supraspinal refleks cevabını oluşturur.

Ağrılı uyarının devam etmesi, şiddetine göre nosiseptif sistemde değişikliğe neden olur. Nosiseptif sistemde aşırı uyarın, hem transdüksiyon aşamasında ağrılı uyarının olduğu yakın çevresinde (periferik sensitizasyon), hem de transmisyon aşamasında santralde sensitizasyona ve hipereksitasyona neden olur. Periferik sensitizasyon: Ağrılı uyarının olduğu bölgede artarak devam eden stimulus, doku mediyatörlerinin çok fazla açığa çıkmasına ve aşırı inflamatuvar yanıtı neden olur. Bu da hasar bölgesinde nosiseptör uyarılabilirliğinin artmasına, düşük şiddetteki uyarıların algılanmasına neden olur (primer hiperaleji). Santral sensitizasyon: Periferden meydana gelen aşırı stimulus santraldeki 1. sinapta çok sayıda enflamatuvar nörotransmitterlerin salınmasına neden olur. Bunun sonucunda aşırı miktarda ortaya çıkan glutamat, nöronal hücrelerden çok fazla kalsiyum salınımına neden olur (hipereksitasyon). Bu reaksiyonlar, spinal nöronda ağrı genlerinin ekspresyonuna neden olarak nosiseptif olmayan düşük mekanik uyarı eşikli A-beta stimulusları da algılar haline getirir. Sonuçta ağrılı uyarının olduğu bölgenin çevresindeki ağrısız bölge de ağrılı hale gelir (sekonder hiperaleji) (35).

Modülasyon: Bu şekilde santral sinir sistemi içinde iletilen ağrı bilgisi, yine santral sinir sistemi içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmektedir.

Ağrının modülasyonu denilen bu olay santral sinir sisteminde yer alan 3 major anatomik oluşumdan kaynağını almaktadır:

1. Orta beyin (PAG)
2. Pons: Lateral ve dorsal pontin tegmentum
3. Rostroventral medulla (RVM): Nukleus raphe magnus ve formasyo retikularis

Bu üç bölgeden kaynaklanan inhibe edici impulsalar dorsolateral funikulus (DLF) içinde spinal korda iner ve nosiseptif nöronu inhibe ettiği yer olan spinal kord arka boynuzunun yüzeyel laminalarında (Lamina I, II, V) sonlanır (inen inhibe edici sistem).

DLF içerisinde spinal korda inen inhibe edici sistem liflerinin doğrudan PAG dan projekte olanları önemsiz kabul edilebilecek kadar azdır. Esas olan, pons ve RVM' den gelen inhibisyon bilgisidir. Bu bilgi, RVM' den serotonerjik nöronlarla (nörotransmitter olarak serotonin kullanılarak), pons' dan da nöroadrenerjik nöronlarla (noradrenalin ile) spinal korda projekte olmaktadır. Serotonin spinotalamik hücrelere doğrudan ya da enkefalinerjik inhibe edici ara nöronlar aracılığıyla etki ederek nosiseptif bilgiyi inhibe eder. Noradrenerjik inhibisyon ise spinal kord arka boynuzundaki alfa- 2 adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir (30).

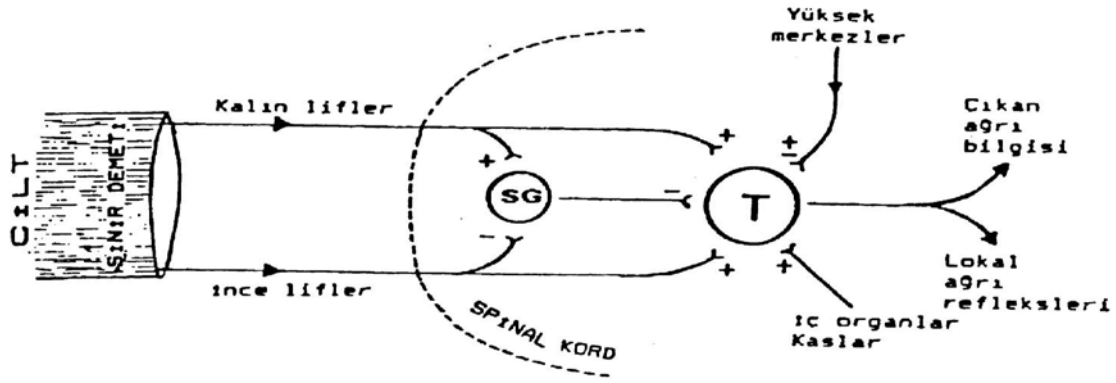
Persepsiyon: Ağrı bilgisinin duyumsanmasında son işlem persepsiyondur (algılama). Ağrı bilgisi, periferdeki reseptörden kortekse kadar iletilmekte, arka boynuz, talamus ve korteks deki nöronlar uygulanan ağırlı uyaran şiddeti ile orantılı yanıtlar vermektedir.

Psikofizik laboratuvarlarda yapılan deneysel çalışmalarda uyaran şiddeti ile tanımlanan ağrı arasında ileri derecede korelasyon olduğu vurgulanırken, sosyal ortamlarda çok benzer ağrı şiddetleri karşısında tanımlanan ağrı aynı korelasyonu göstermemekte kişiden kişiye, ortama ve duruma göre farklılık göstermektedir (36).

Wail ve Melzack tarafından 1965 yılında ortaya atılan “Kapı Kontrol Teorisi”, ağırlı uyarının spinal kordda kontrolü ve buradan üst merkezlere geçişi konusunda bugün de geçerliliğini sürdüren bir teoridir (33,36).

Kapı Kontrol Teorisi: Bu teoriye göre, ağırlı uyarınlar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir. Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2., 3. ve 5. laminalardır. 2. ve 3. laminalardaki küçük hücreler, SG' yı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedirler. Bunu da 5. laminada bulunan ve sensoriyel bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmisyon (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi arttırmakta inhibe edilmesi ise azaltmaktadır.

Bu bilgilere dayanarak Kapı Kontrol Teorisi şu aşamalarda toplanabilir (Şekil 2) (28):



Şekil 2: Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi (SG: Substantia Gelatinosa, T: Transmisyon hücresi)

1. Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır.
2. Kapı; kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A-beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A-delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır (kapıyı açmakta).
3. T hücreleri ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağrılı uyarıyı taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır. Bu uyarılar daha şiddetli olup, uzun sürer. Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorisin direkt sonucu olup amaç, ağrının yukarı iletilmesini önleyici kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır.
4. Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yol ağrının niteliği, yeri ve uyarının şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar.

Akut ve kronik ağrı arasında kesin olarak tanımlanmış bir ayrım yoktur. Genelde akut ağrı belirli bir hastalık ya da zedelenme sonucu ortaya çıkmaktadır ve süresi söz konusu ağrının önlenmesi için geçen süreye bağlıdır. Yine de bazı durumlarda akut ağrı kronik ağrıya dönüşebilir (37).

Kronik Ağrı, doku hasarından sonra oluşan, ayları aşan süreleri ile devamlılık gösteren, hasta tarafından ağrının yeri karakteri ve zamanı ile ilgili yeterli bilgi verilemeyen, nedeni olan hastalığın ya da hasarın iyileşme sürecinin aşılmasına karşın devam eden ağrıdır. Kronik ağrı kişinin yaşam kalitesini değiştirip, hastalarda davranış bozukluklarına varan sorunlara neden olabilir. Nedenleri arasında, travma sonucu oluşan sinir hasarının geç sonuçları, dejeneratif, otoimmün, neoplastik hastalıklarla psikojenik etkenler sayılabilir. Kronik ağrılı hastalarda, akut ağrıda görülen otonomik yanıtlar görülmez. Sempatik tonus ve nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir. Kronik ağrının şiddeti, kişisel ve çevresel faktörler ile etkilenir (38).

Kronik veya persistant postoperatif ağrı, cerrahi prosedür sonrası gelişen ve en az iki ay süresince süregelen ağrı olarak tanımlanır. Kronik postoperatif ağrı, henüz tam tanınmamış genel bir sağlık problemidir. Britanya’ da ağrı kliniklerine başvuran hastaların yaklaşık % 20 ‘de kronik ağrının gelişiminde cerrahi neden olduğu saptanmıştır (39). Cerrahiden bir yıl sonra, kronik nöropatik ağrının gelişme insidansı, % 0. 5- %1.5 arasındadır. Epidemiyolojik verilere dayanarak, cerrahi müdahalenin yapıldığı bölgenin kronik postoperatif ağrı gelişiminde önemli yeri olduğu rapor edilmiş. Buna göre, amputasyon, torakotomi, inguinal herni, ekstremitte cerrahisi, mastektomi ve alt batin cerrahisinde riskin yüksek olduğu belirtilmiş (40).

2. 1. 2. Nöropatik Ağrı

Uluslararası ağrı çalışma derneği, nöropatik ağrıyı sinir sistemindeki primer bir lezyon ya da disfonksiyon sonucunda oluşan ağrı olarak tanımlamaktadır. Periferik nöropatiler kaynaklandıkları bölgelere göre periferik ve santral kaynaklı nöropatik ağrı olarak sınıflandırılabilir. Klinik olarak periferik nöropati ve santral nöropati bu kadar keskin sınırlar ile birbirinden ayrılamamaktadır. Zaman içerisinde periferik nöropatiler santralize olabilmektedir. Periferik sinir hasarı ile patofizyolojik değişikliklerin santral sinir sistemini direkt olarak etkilediğini, ikincil periferik olaylara yol açtığını göstermektedir. Otonom sinir sistemide nöropatik ağrıda yaygın olarak rol almaktadır. Yine nöropatik ağrı kavramı anatomik yapı, olası etiyooloji ve altta yatan olası mekanizmaya göre çeşitli şekillerde tanımlanabilir (41,42).

Hastaların çoğu, zonklayıcı, delici veya yanıcı tarzda ağrıdan yakınır. Ağrının yanı sıra, hastalar hiperaljeziden (normalde ağrı uyandıran bir stimulusla hissedilmesi gereken şiddetten daha fazla ağrı hissedilmesi) veya allodiniden (ağrısız bir stimulusla ağrının oluşması örneğin; pamuk değdirilmesi ile ağrı hissedilmesi) şikayet edebilirler. Spontan hoş

olmayan duygu (dizestezi) ve keskin, batıcı nitelikte, elektrik çarpması şeklinde, yanıcı ağrı, ağrılı alanda duyuusal kayıp ya da bozukluk olabilir (41).

Nöropatik ağrıda sensoriyel bozukluklar:

Nicel	Nitel
Hipoestezi	Allodini
Hipoaljezi	Parestezi
Hiperestezi	Dizestezi
Hiper-aljezi	

Ağrı devamlı ve aynı şiddette olabileceği gibi alevlenme, hafifleme dönemleri olabilir (41).

2.1.2.1. Nöropatik Ağrının Patofizyolojisi:

Ağrı oluşum mekanizmaları çok çeşitlidir ve deneysel hayvan çalışmaları ile insanlarda ki bazı özel ölçümlerle yapılan sınırlı araştırmalar da henüz tam olarak açıklanamamıştır. Teoriler küçük sinir liflerinin aşırı aktivitesi veya kalın miyelinli sinir liflerinin azalmış aktivitesi sonucu inhibisyonun azalması (kapı kontrol teorisi), böylece ağrının algılanmasında artışa neden olduğunu ileri sürmektedir. Farklı olarak parestezinin ana semptom olduğu durumlarda ise büyük çaplı miyelinli liflerin aşırı aktivitesi gözlenmektedir. Ancak, postherpetik nevralji gibi bazı ağrılı mononöropatilerde olduğu gibi etkilenen sinir dışındaki dermatomlarda ki ağrının gözlendiği klinik tablolar, hasarlanan sinirin anormal ateşlenmesinde çok daha farklı mekanizmaların da bulunabileceğini desteklemektedir. Sinir sisteminin plastisitesi hakkında ki bilgiler arttıkça nöropatik ağrı patofizyolojisine etkisi ortaya çıkacaktır (42).

Periferik değişiklikler:

Lifler (duyuusal afferentler) arası anormal iletişim: Normal şartlar altında uyarılar afferent nosiseptif lifler boyunca spinal korda iletilirler. Bu lifler iki türdür; hızlı iletken ince miyelinli A-delta lifler ve yavaş iletken miyelinsiz C liflerdir. Patolojik durumlarda ise A beta lifleri de (normalde basit dokunma hissi taşıyan lifler) ağrılı stimulus iletiminde ve allodininin ortaya çıkmasında rol oynar (43).

Periferik sinir hasarı sonrası inflamatuvar hücreler intrasellüler içeriklerini salarak nosiseptörlerin uyarılabilme sensitivitesini artırırlar. Kimyasal mediyatörler (serotonin, bradikinin, P maddesi, histamin) olaya karışır. Nosiseptörler sensitize olarak düşük şiddette ağrılı stimulusları da iletmeye başlarlar. Sonuçta termal ve mekanik uyarılarla hasar bölgesinde hiper-aljezi ortaya çıkar (primer hiper-aljezi bölgesi). Periferik sinir hasarı sonrası, spinal kordda kısa ve uzun süreli değişiklikler görülmeye başlanır. Bu değişiklikler

hipereksitabiliteyi getirir ve sonuçta arka boynuza yoğun nosiseptif girişi ortaya çıkarır (42).

Ektopik deşarj: Sinir hasarı sonrası, ortaya çıkan demiyelinizasyon nedeniyle sinir lifi boyunca ektopik uyarılar yayılmaya başlar. Bu ektopik deşarjlar, hasar sonrası çok uzun süre (aylar, yıllar) sürebilir. Hasar bölgesinde nöroma oluşur ve bu da ektopik deşarjlara neden olur. Anterograd aksoplazmik transport ile hücre içerikleri nromada birikir ve böylece bu bölgede reseptör sayısında ve kimyasal mediyatör miktarında artış olur. Bu bölgede, sodyum iyon kanalları ve alfa- adreno reseptörler mevcuttur. Nromaya bağlı ektopik aktivite artışında sodyum kanal akmlasyonunun rolü olduğu gösterilmiştir. Sensitize nöronlar periferik sensitizasyon ile zararsız uyarılar ağrı oluşturabilmekte ve ağrılı uyarı ile gelişen ağrıda artmaktadır. Periferik sinir trunkusunda inflamasyon: Sinir hasarından sonra salgılanan inflamatuvar medyatrlere karşı duyarlılıkta artma ve hasarlı sinir uçlarında duyuasal reseptörlerde birikme gözlenir (43).

Sempatik aktivite, sempatik afferent coupling: Periferik sinir hasarı sonrası sempatik sinir sistemide etkilenmektedir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada periferik sinir hasarı oluşturulduktan sonra noradrenerjik aksonların dorsal kök ganglionlarına doğru tomurcuklandıkları ve duyuasal nöronların etrafında yerleştikleri gösterilmiştir. Dorsal kök gangliyonunda alfa-adrenoreseptörler de oluşmakta ve gangliyon sempatik efferent terminallerle innerve olmaktadır. Noradrenalinin dorsal kök ganglion hücreleri üzerine salınmasıyla tetiklenen uyarı, santral sinir sistemine nosiseptif sinyal şeklinde gönderilebilmekte ve ağrı şeklinde algılanmaktadır (42, 43).

Santral değişiklikler:

Periferik sinir hasarı sonrası aşırı miktarda duyuasal uyarılar, santral sinir sistemine ulaşarak, dorsal boynuz reseptif alanında değişikliklere ve nöroplastik reorganizasyona neden olur. Santral sinir sistemi değişiklikleri, reseptif alan genişliğinde artışla birlikte gelen uyarıya verilen cevabın şiddet ve sresinde artışa, ağrı eşiğinin düşmesine neden olur. Böylece normalde ağrısız bir uyarı nosiseptif enformasyon geçirerek ağrı şeklinde de algılanabilir.

Santral sensitizasyonda çeşitli nörotransmitterler (P maddesi, glutamat, CGRP, gama-amino- butirik- asit (GABA) ve nrokininler) rol oynamaktadır. Bu nörotransmitterler dorsal boynuzdaki primer afferent liflerin sonlanmalarında pre ve post sinaptik yerleşimli reseptörler üzerinde etki ederler. Alfa- amino- 3- hidroksi- 5- metil- 4- izoxazolepropionik asit (AMPA) ve nörokinin aktivasyonu ile NMDA reseptörü aktive olur, sonuçta nosiseptif sistemin uyarılabilirliğini arttıracak kimyasal olaylar ortaya çıkar.

Normalde bu kaskat primer afferent stimulyasyon ile başlar ve presinaptik olarak P maddesi, glutamat ve CGRP'nin salınımına neden olur. Glutamat daha sonra AMPA reseptörlerinden, P maddesi de nörokinin reseptörleri üzerinden postsinaptik membranda etki ederler. P maddesinin nörokinin reseptörlerine baēlanması intrasellüler kalsiyum iyonlarının salınımına neden olur. Normal istirahat membran potansiyelinde NMDA reseptör iyon kanalı, magnezyum ile bloke durumdadır. NMDA reseptörünün uyarılmasıyla magnezyum blokajı ortadan kalkar ve kalsiyum hücre içine girmeye başlar, sonuçta hücre eksitabilitesi artar. Kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesi, santral sensitizasyonun sürdürülmesinde de etkindir. Kalsiyum iyonları ikincil haberci rolü oynayarak proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit sentetaz aktivasyonuna neden olur (42, 43).

Proteinkinaz-C NMDA reseptörünü fosforile ederek magnezyum blokajını ortadan kaldırır ve reseptör kanalını sürekli açık tutar. Ayrıca nitrik oksit de presinaptik membrana diffüze olarak alanda ki diēer reseptörleri sensitize eder. Uzun süreli nosiseptif afferent aktivasyonu sonrası oluşan hücre ölümünden de nitrik oksit sorumludur. Artmış fosfolipaz C seviyesi de prostaglandinlerin oluşumunu arttırmakta, bu da sensitizasyonun gelişimine yol açmaktadır. Diffüze olan prostaglandinler komşu nöronların da eksitabilitesini arttırıp, reseptif alanı genişleterek santral sensitizasyonun yayılımını ve sekonder hiperaljezinin oluşumunu sağlamaktadır (42, 43).

Bir diēer santral mekanizmada 'wind-up' fenomenidir. Periferik nosiseptörlerin sürekli stimulyasyonu C lifleri boyunca tekrarlayıcı impuls iletimine neden olur. Ortaya çıkan temporal sumasyonda etkisi ile arka boynuz nöronları aktive olur ve impulsları yaymaya devam eder. Arka boynuz nöronları tarafından yayılan impulsların amplitüdü gelen her uyarı ile artış gösterir. Amplitüdün giderek yükseldiēi bu olaya 'wind-up' fenomeni denir. İmpuls gelişi kesildikten sonra bile arka boynuz nöronları impuls yaymaya devam ederek, beyne giderek artan yoğunlukta uyarı iletirler (42).

Anatomik reorganizasyon: Diēer bir nedende duyuşal liflerin fonksiyon deēişiklikleridir. Normalde A-beta liflerin stimulyasyonu lamina III ve IV'te dokunma hissi şeklinde algılanır. C lifleri lamina II'de sonlanır. Sinir yaralanması sonucu lamina II'de C lifleri terminallerinde dejenerasyon ve kayıp olabilir. Saēlıklı A-beta liflerinin Lamina III ve IV'deki santral projeksiyonları lamina II'ye tomurcuklanır ve ikincil aērı ileten nöronlarla sinaps yapar. Böylece A-beta liflerinin uyarılması (dokunma duyusu) lamina II'ye ulaşmakta ve yanlışlıkla aērı şeklinde algılanmaktadır (43).

Disinhibisyon: Nöropatik aērı oluşmasında bir diēer santral mekanizma da inhibitör kontrollerin kaybıdır. İnhibitör etkiler GABA ve glisin gibi nörotransmitterlerle fonksiyon

görürler. Beyinden inen inhibitör yollar endojen opiyad veya serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler vasıtası ile bu etkilerini gösterirler. Bu inhibitör kontrollerden biri veya hepsinin bozulması veya kaybı ile dorsal boynuz nöronu afferent inputa cevap olarak abartılı şekilde ateşlenir ve hastada allodini ortaya çıkar (42, 43).

2. PREEMPTİF ANALJEZİ

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani “Preemptif Analjezi” kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır. Crile genel anestezi uygulanan hastalarda, ağrılı uyarılardan korunmak için bölgesel blok uygulanabileceğini öneriyordu. Nedeni ise genel anestezi sırasında yeterince üstesinden gelinemeyen ağrıların santral sinir sisteminde değişikliklere yol açarak ağrıya neden olabileceğiydi (44).

Doku hasarına bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferal sensitizasyon), ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperanaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde, hem de sağlam çevre dokuda hiperanaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür. Dokulardaki hasar (yarananma) sonrası ortaya çıkan hiperanaljezide santral mekanizmaların varlığının 1983 yılında Wolf tarafından deneysel olarak kanıtlanmasına kadar, preemptif analjezi konusunda önemli gelişme görülmemektedir. Bu tarihlerde özellikle Wolf ve Wall’un deneysel çalışmalarında C liflerinin elektriksel uyarılmaları öncesi ve sonrası verilen opiyoidlerin, medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerine yaptıkları farklı etkiler saptanmıştır (7, 45).

Bu çalışmalara dayanarak Wall, çalışmasında, cerrahi öncesi uygulanan antinosiseptif tedavi ile santral hipersensitizasyon oluşumunu engelleyebileceğini savunmuştur (45).

Santral hipersensitizasyon ve preemptif analjezi konusuna girmeden fizyolojik ve klinik ağrı kavramlarına değinmek yerinde olacaktır.

Fizyolojik ağrı: Ağrılı uyarılarla ortaya çıkan, iyi lokalize ve geçicidir. İnce A-delta ve C lifleri ile iletilirler.

Klinik ağrı: Periferik doku hasarı sırasında ortaya çıkan inflamatuvar ağrı ve sinir sisteminde hasar nedeniyle ortaya çıkan nöropatik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır. Klinik ağrıyı, fizyolojik ağrıdan ayıran fark patolojik hipersensitivitenin bulunmasıdır. Yani, klinik ağrıda sensitivite değişikliği vardır.

Sensitivite değişikliğinden yukarıda da söz edildiği üzere iki mekanizma sorumlu tutulur:

a. Periferik sensitizasyon (primer duysal nöronlardaki sensitivite artışıdır),

b. Santral sensitizasyon (tekrarlayıcı nosiseptif afferent impulsların, MS arka boynuz nöronlarında yaptığı eksitabilite değişikliği nedeniyle oluşur).

Santral ve periferik sensitizasyonlar arasındaki fark, periferik sensitizasyonda düşük yoğunluktaki stimulusların A-delta ve C liflerinde duyarlılık artışına ve buna bağlı olarak ağrının aşırı duyarlılık oluşturması söz konusudur.

Santral sensitizasyonda ise A-beta liflerinin santral sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak ağrı duyusu oluşturmaya başlar. Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu yüzden klinik ağrının ortadan kaldırılması için hipersensitivitenin ortadan kaldırılması gerekecektir. Bu yüzden perioperatif dönemden başlamak üzere santral sensitizasyon oluşumuna engel olmak için, değişik preemptif analjezi modelleri denenmektedir. Santral sensitizasyonun hücresel boyutuna, kısaca bakacak olursak: A-delta ve C liflerinin uyarılması, presinaptik uçtan taşıkininlerin (P maddesi ve nörokinin A) ve glutamatın salınımına ve yavaş sinaptik potansiyellerin oluşmasına yol açar. Düşük frekanslı ve tekrarlayan türde nosiseptif uyarılar mevcutsa, bu yavaş potansiyellerin birleşmesi söz konusu olur sonuçta dorsal boynuz nöronlarında uzun süreli, progressif olarak artan depolarizasyon ortaya çıkar. Birkaç saniyelik C liflerinin uyarısı, dorsal boynuz nöronlarında birkaç dakikalık depolarizasyona yol açmış olur. Bu durum Glutamat'ın NMDA reseptörlerini, taşıkinin'lerin ise taşıkinin reseptörlerini uyarmalarıyla gerçekleşir (46).

NMDA ve taşıkinin reseptör antagonistleri kullanıldığında, santral sensitizasyonun önüne geçilebilir mi? diye soru akla gelebilir. 1992'de Dubner ve arkadaşları deneysel hayvan çalışmaları bu durumun olacağını göstermişlerdir. NMDA reseptör antagonistlerinden bazıları (MK801, LY274614, CGS19755) belirgin psikometrik ve potansiyel nörotoksik etkileri nedeniyle klinikte kullanılmamaktadır. Ketamin ve deksmetorfan gibi non- kompetitif NMDA antagonistlerinin klinikte opioidlere ek olarak ağrı tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (47, 48).

Deneysel çalışmalarda, elektriksel uyarı ya da kimyasal uyarı gibi uyarının türü, cilde ya da kas lifine yapılması gibi uyarının yapıldığı yer ya da uyarının süresi gibi pek çok faktörün, santral sensitizasyon süresi üzerine etkili oldukları saptanmıştır. Cerrahi uyarıların, santral sensitizasyon üzerindeki etkisi düşünülecek olursa bu faktörleri çok daha fazla çeşitlendirmemiz gerekecektir. Bu yüzden santral sensitizasyonu, ne miktardaki uyarının başlatabileceği, sensitizasyonun ne kadar süreceği, daha yoğun uyarılardaki etkinin

nasıl olacağı konularında henüz bir açıklık bulunmamaktadır. Sonuç olarak, santral sensitizasyon oluştuktan sonra yapılacak ağrı tedavilerinin santral değişiklikleri hemen ortadan kaldırması beklenmemelidir. Preemptif analjezi kavramından ise; postoperatif ağrıda etkin olan santral hipersensitiviteyi önlemeye yönelik antinosiseptif tedavi şekli, anlaşılmalıdır (45, 46, 47, 48).

Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar: Opiyoidler (morfin, fentanil, meperidin), Lokal anestezi (lidokain, bupivakain), NMDA reseptör antagonistleri ve NSAİİ (indometazin, diklofenak, diflunisal, parasetamol, ibuprofen, tenoksikam, tramadol) ilaçlardır. Bu ilaçlar lokal, spinal, epidural, sistemik ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir.

2. 2. 1. Ketamin

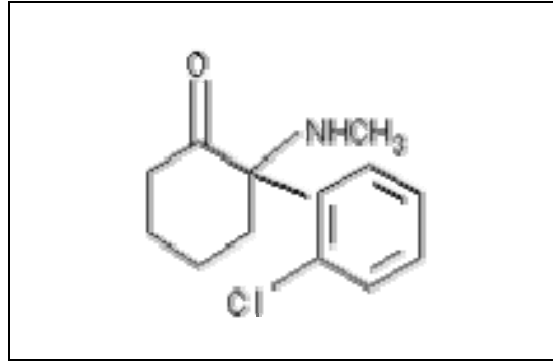
Ketamin, fensiklidin grubu nonbarbitürat bir intravenöz anesteziiktir. Suda eriyen bir tuz olup, berrak, renksiz ve oda ısısında stabil bir solüsyondur. Solüsyonun pH'sı 3.5- 5.5'tir. Yağda erirliği yüksek olduğu için, ketamin de tiyopental gibi önce beyin ve kanlanması yüksek olan dokulara gider. Zarları kolaylıkla geçen ketamin'in yayılımı, dolaşım zamanına bağlı olarak hızlıdır. Daha sonra diğer dokulara dağılır ve santral sinir sistemi'ndeki etkileri bu dağılım sonunda ortadan kalkar. Ketamin, santral sinir sisteminde spinal korddaki postsinaptik refleks blokajını ve beynin çeşitli bölgelerinde bulunan eksitator nörotransmitterlerin inhibisyonunu da içeren multipl etki gösterir. Retiküler aktive edici sistemi deprese ederken, limbik sistemi aktive eder. Ketamin uygulanmasından sonra oluşan tabloya dissosiyatif anestezi (gözlerin açık kalması, nistagmus, sekresyon artışı, katalepsi, amnezi, hafif sedasyon ve analjezi) adı verilmektedir. Ketamin ile koruyucu refleksler aktif kalır (28).

Ketamin, nonkompetitif bir NMDA reseptör antagonistidir. Santral sinir sistemi'nde eksitator nörotransmitter olan glutamat yoluyla NMDA reseptör aktivasyonunu önler. Glutamat'ın presinaptik salınımını azaltır ve inhibitör transmitter olan GABA'nın etkisini potansiyalize eder (49). Bunların sonucunda, ketamin oldukça kuvvetli analjezik etkinlik kazanır. Ketamin, santral etki yanında spinal kord arka boynuz nöronları üzerinde de etki yapar. Opiyoid reseptörlerine bağlandığına ait bilgiler vardır. Bu etkileri nedeniyle intratekal veya epidural yoldan analjezik amaçla kullanılmıştır (28). Sinir kökünün kompresyonuyla lokal olarak üretilen inflamatuvar mediyatörler nötrofilleri aktive edebilirler, bunlar kan damarlarına yapışarak kan akımını yavaşlatırlar. Ketamin, inflamatuvar mediyatörlerin nötrofil üretimini suprese eder ve kan akımı düzelir. Lökositlerin endotel hücrelerine doğru migrasyonu ketamin ile azaltılır. Sitokinleri inhibe etmesi de ketaminin analjezik etkisine katkıda bulunur (50).

Ketamin karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılır ve yıkım ürünleri böbrekler yoluyla atılır. Yıkım ürünlerinden biri olan norketamin hipnotik etkili olup, bilincin dönmesinden sonraki sersemlik ve tam uyanamama halini açıklamaktadır. Ketaminin %4 kadarı idrarla değişmeden atılır. Barbitüratlara benzer şekilde, ketamin, karaciğerde ilaç metabolizmasından sorumlu enzimlerde indüksiyon yapar. Kısa aralıklarla uygulandığında gelişen kronik toleranstan bu etkinin sorumlu olduğu kabul edilir. Böylece, ketamin kendi metabolizmasından sorumlu enzimleri indükleyerek yıkımını arttırdığından, aynı etkiyi sağlamak üzere giderek daha yüksek dozlarda verilmesi gerekebilir (28).

Ketamin iv, im veya peroral olarak uygulanır. İntravenöz bolus enjeksiyonundan 30- 40 saniye sonra cerrahi anestezi oluşur, derlenme 10- 15 dakikada redistribüsyon ile gerçekleşir. İntramusküler enjeksiyonundan 5 dakika sonra bilinç kaybı görülür. Etki 20 dakikada en üst düzeydedir. Ketamin, oral uygulamada ise 20- 45 dakika süre ile sedasyon sağlar. İndüksiyonda iv olarak 1- 2 mg/kg; im olarak 3- 5 mg/kg dozda uygulanır (51).

Halen kullanılmakta olan ketamin solüsyonu rasemik bir solüsyondur. Ketamin'in izomerleri de izole edilmiş olup; rasemik solüsyon 'RK', dekstro(+) izomeri 'PK' veya S(+); levo(-) izomeri 'MK' veya R(-) olarak ifade edilir. Birçok Avrupa ülkesinde kullanılan S(+) izomeri pek çok bakımdan diğerlerinden farklılık gösterir. Örneğin anestetik etkinliği RK'nın 2 katı, MK'nın 3 katıdır; analjezik etkinliği daha fazla; psikomimetik etkiler ve nahoş rüya görme, bulantı-kusma gibi yan etkileri daha azdır (28).



Şekil 3. Ketamin'in yapısal formülü

Sistemlere etkileri (51):

1- Kardiyovasküler sisteme etkisi: Ketamin kan basıncını, kalp debisini ve atım hızını artırır. İndirekt kardiyovasküler etkileri sempatik stimülasyona bağlıdır. Pulmoner arter basıncını yükseltir. Yüksek ketamin dozlarının yaptığı direkt myokard depresyonu, sempatik blokta (medulla kesisi) veya katekolamin depolarının tükenmesi sonucu (ağır

şokun son safhası) ortaya çıkar. Buna karşın hipovolemik şokta indirekt uyarıcı etkisinden yararlanır.

2- Solunum sistemine etkisi: Ketamin güçlü bir bronkodilatatördür. Üst solunum yolu refleksleri aktif kalır, sekresyonlarda artış görülür. Bu etki antikolinergik premedikasyonla önlenebilir. Aspirasyon riski yüksek olan hastalara ketamin uygulandığında solunum yollarını güvenceye almak için hastalar entübe edilmelidir.

3- Sinir sistemine etkisi: Ketamin ile serebral kan akımı, intrakraniyal basınç ve beyin oksijen tüketimi ile subkortikal elektriksel aktivite ve miyokloni artar. İstenmeyen psikomimetik etkileri (illüzyon, rüyalar ve deliryum) çocuklarda ve önceden benzodiazepin verilenlerde daha az görülür. Ketamin ile tam bir anestezi, yani analjezi ve bilinç kaybı elde edilebilir, ancak amnezi yeterli olmayabilir.

4- Göze etkisi: Ketamin göz içi basıncını artırır. Kornea refleksi korunur. Gözler açıktır ve anlamsız göz hareketlerine ve nistagmusa neden olur.

Ketaminin anestezi kullanımı:

1 – Analjezik olarak kullanılır,

2 – Anestezi indüksiyonunda ve idamesinde şu durumlarda endikedir:

*Kardiyak tamponatlı hastalarda,

*Sağdan sola şanlı konjenital kalp hastalarında,

*Şokta,

*Maskesiz anestezi sağladığı için yüze uygulanacak cerrahi girişimlerde,

*Yanık olgularında,

*Havayolu duyarlı hastalarda,

*Çocuklardaki küçük cerrahi girişimlerde kullanılır(50).

Yan etkileri:

1- Deliryum, konfüzyon, illüzyon, öfori ve korku görülür,

2- Salivasyonda artış meydana gelir, aspirasyon riski vardır,

3- Sık uygulamalardan sonra hipnotik etkilerine karşı tolerans gelişir(1).

Kontrendikasyonları:

1- İntrakraniyal kitle varlığında ve kafa içi basıncı artmış hastalarda,

2- Göz yaralanmalarında,

3- İskemik kalp hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon varlığında,

4- Katekolamin depoları tükenmiş hastalarda,

5- Psikiyatrik bozukluklarda, ketamin kullanılmamalıdır(12).

İlaç etkileşimleri:

- 1- Ketamin, nondepolarizan blokerlerin etkilerini arttırır,
- 2- Teofilin ile kombinasyonunda epileptik kriz görülebilir,
- 3- Bezodiazepinler, ketaminin eliminasyonunu, kardiyovasküler etkilerini, halüsinasyon, illüzyon, rüyalar ve deliryum gibi psikomimetik yan etkilerini azaltırlar.
- 4- İnhalasyon anesteziikleri, ketaminin etkilerini uzatırlar,
- 5- Opiyoidler ile ketaminin birlikte kullanımında uzamış apne görülebilir,
- 6- Propranolol, fenoksibenzamin gibi sempatik antagonistler, halotan ve daha az olmak üzere diğer volatin anesteziikleri, ketaminin direkt kardiyoinhibitör etkisini ortaya çıkarabilirler,
- 7-Lityum, ketaminin etkisini uzatır (28).

Ketamin, otuz yıldan beri iyi bilinen anesteziik olup, NMDA reseptör sistemi, opiyoid sistemi, monoaminerjik reseptör ve muskarinik reseptör gibi birçok reseptör sistemi ile etkileşimde olduğu gösterilmiştir. Düşük dozlarda selektif non- kompetitif NMDA blokajına neden olabilir. Düşük doz ketamin ile yapılan bazı çalışmalarda; postoperatif analjezide etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmaların büyük kısmı ketaminin preemtif analjezik olarak kullanımı üzerinde yoğunlaştığı halde bazı çalışmalar postoperatif kullanımını önermektedir, fakat bu dönemde ketaminin yüksek dozlarda kullanımı iyi bilinen psikomimetik yan etkiler nedeniyle sınırlıdır. Ketaminin analjezik konsantrasyonları yaklaşık 1- 200 nanogram/mL' den başlar. Ketaminin opiyoid reseptörlerine bağlanma ve daha sonra serotonerjik yollar üzerinden etkilediği üzerinde durulmuştur. Dorsal kökteki NMDA reseptör sistemi arasında teorik olarak bir etkileşim vardır. Özellikle opiyoidlerle uzun süreli tedavi sonrası gelişen toleransın azaltılması amacıyla, opiyoidlerle kullanımı yarar sağlayabilir. Spinal kordda yüksek sayıda NMDA reseptörü varlığı gösterilmiştir; uyarılma mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve uyarılabilimleri sadece C liflerinin tekrarlayan aktivasyonu ile olabilmektedir. Yani, ancak C lifi uyarısı yeterince uzun devam eder frekans ve yoğunluğu yeterince yüksek ise, NMDA reseptörleri aktive olur; bu aktivasyon santral hiperaljeziyi doğuran en önemli nedenlerden biridir. Bu durumda NMDA reseptör antagonistleri, akut ağrıdan daha çok, uzamış inflamatuvar ağrıda, patolojik ağrıda etkilidirler. Dorsal boynuza afferent ileti üzerine etkileri bulunmazken, 'wind-up' fenomeninin ortaya çıkmasını engelleyerek, güçlenmiş nosiseptif yanıtı normale indirirler. Bu bilgi ışığında bakıldığında, NMDA antagonistlerinin opiyoidler ile birlikte kullanımı ile sinerjik bir etki ortaya çıkacağı düşünülmektedir (48). NMDA antagonistleri ile preemtif

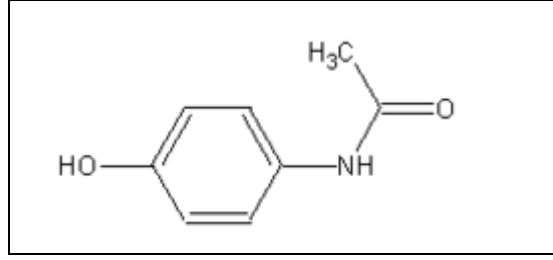
analjezi etkinliğinin araştırıldığı çalışma sayısı göreceli olarak azdır. Bu çalışmaların önemli bir kısmında da negatif sonuçlar elde edilmek ile beraber, NMDA antagonistleri ile uygulanan preemptif analjezinin postoperatif dönemde başlangıca göre daha iyi bir analjezi oluşturduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur (52).

2.2.2 Non steroidal antiinflatuvar ilaçlar

NSAİİ' lar analjezik etkilerini hem lokal hem de santral düzeyde göstermektedir. Doku hasarı yapabilen uyarılar çeşitli inflamatuvar nörotransmitterlerin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Bunlardan biri olan prostaglandinler nosiseptörlerin uyarılma eşiğini dşurmektedirler. Santral analjezik etkide ise bir dizi mekanizma söz konusudur. Hayvan modellerinde ağrılı uyarılar omurilikte aspartat ve glutamat miktarını arttırmakta, spinal yoldan verilen NSAİİ' lar spinal glutamat ve P maddesinin neden olduğu hiperalejiyi stereoselektif şekilde önlemektedir. Bu da NMDA/ eksitr amino asitler üzerinden olmaktadır. NSAİİ analjeziklerin antinosiseptif etkinlikleri inflamasyon bölgesinde ve santral sinir sisteminde prostaglandin yapımını inhibe etmelerinden kaynaklanır. Yıllarca antipiretik analjeziklerin esas etki mekanizmasının inflamasyon bölgesinde prostaglandin inhibisyonu yapmasından kaynaklandığına inanılmaktaydı (53). Prostaglandinler primer afferent C liflerini sensitize ve ' sessiz nosiseptörleri' aktive ederek primer hiperalejiyi oluşturur. Bu olayda prostaglandinlerin moleküler hedefi olarak tetrodotoksin dirençli Na⁺ kanalları gösterilmektedir. Son zamanlarda, sekonder hiperaleji ve allodiniye bağlı olarak gelişen periferik inflamasyona yanıt olarak omurilik arka kökte prostaglandinlerin oluştuğu bildirilmektedir. Moleküler mekanizma açık değildir, omurilikte glisinergic inhibisyon ile prostaglandinlerin etkileşimi olabileceği düşünülüyor (52).

2.2.2.1. Parasetamol

İntravenöz parasetamol ağrı ya da hiperterminin tedavisi için intravenöz yoldan kullanmak amacıyla geliştirilmiş infüzyon solüsyonudur. Her 1 ml'sinde etken madde olarak 10 mg parasetamol ve yardımcı madde olarak mannitol, sistein hidroklorür monohidrat, disodyum fosfat dihidrat ve distile su içerir. Parasetamolün suda çözünür hale gelmesini mannitol ve disodyum fosfat gibi iki hidrofilik katkı maddesi sağlar. Parasetamolun stabil kalabilmesi için perfalganın pH sı 5.5 olarak ayarlanmıştır. Ayrıca güçlü bir antioksidan olan sistein hidroklorid monohidrat ilave edilerek oksidasyon nlenmiştir.



Şekil 4. Parasetamol'ün yapısal formülü

Parasetamolün uzun yıllar boyu benzer yapısı nedeniyle asetilsalisilik asit benzeri etki mekanizmasına sahip olduğu düşünüldü. Yani prostaglandin üretimini azaltarak ve siklooksijenaz enzimini inhibe ederek etki ettiği düşünüldü. Buna karşın asetilsalisilik asit ve parasetamol arasında önemli farklar vardır. Siklooksijenaz tromboksanları üretir. Bu ise kan pıhtılaşmasına yardımcı olur. Asetilsalisilik asit kanın pıhtılaşmasını azaltırken, parasetamol etkilemez. Asetilsalisilik asit ve diğer NSAİİ mide üzerine istenmeyen etkilere sahipken parasetamol güvenle kullanılabilir. Parasetamol primer olarak merkezi sinir sistemi üzerinde santral siklooksijenaz inhibisyonu yoluyla etkili olmaktadır(54). Ayrıca serotoninerjik sistemle indirekt etkileşim yoluyla da etki ettiği düşünülmektedir (55). Asetilsalisilik asit COX irreversible inhibitör etkiye sahiptir ve direkt olarak enzimin aktif bölgesini bloke eder. Parasetamol ise indirekt olarak COX enzimini bloke eder. Bu blokaj peroksitler varlığında ortadan kalkar (56). Bu durum neden parasetamolun yüksek düzeyde peroksit varlığında santral sinir sisteminde ve endotelial hücrelerde etkiliyken, platelet ve immün hücrelerde etkisiz olduğunu açıklayabilir. Bilinen COX- 1 ve COX- 2 'den farklı bir COX enzim varyantının parasetamol tarafından selektif olarak bloke edildiği 2002 yılında rapor edilmiştir. Bu enzim sadece beyin ve spinal kordda tespit edilmiş ve COX- 3 olarak adlandırılmıştır (57). Tam etki mekanizması halen anlaşılamamıştır ve bu konuda ileri çalışmalar gerekmektedir. Pina ve ark'nın yayınladığı bir çalışmada ratlara parasetamol verilmesinin serotonin biyoyararlanımını arttırdığı gösterilmiştir (58). Fakat bu mekanizma tam olarak bilinmiyor ve insanlarda henüz test edilmemiştir.

Parasetamol ağızdan alındığında tamamen ve hızla emilir. İlaç alındıktan 30- 60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Parasetamol bütün dokulara hızla dağılır. Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır. Plazma yarı ömrü 1- 4 saattir. Parasetamol başlıca karaciğerde metabolize edilir. Burada sülfat ve glukronid ile konjuge olarak inaktif bileşiklere çevrilir ve sonra böbreklerden atılır. İdrarla parasetamolün % 1- 3 ü değişmemiş olarak atılır. % 80 i ise glukuronid veya sülfat bileşikleri olarak atılır. Terapotik dozun %5-

10 u kadar küçük bir kısmı hepatik sitokrom P450 enzim sistemi yoluyla metabolize edilir. Parasetamolün toksik etkileri alkilleiyici bir metaboliti olan N- acetyl-p-benzo-quinone imin'e bağlıdır. Toksisiteden parasetamolden çok N-acetyl-p-benzo- quinone imin'e sorumludur. Klinik dozlarda bu toksik metabolit hızla glutatyonun sulfidril grupları ile birleşerek toksik olmayan bir konjugata dönüşür ve böbrekler yoluyla vucuttan atılır (59).

Parasetamolün toksik dozları terapötik dozlarına yakın olduğundan terapötik indeksi dardır. Aşırı doz parasetamol zamanında tedavi edilmezse karaciğer yetmezliği ile ölüme yol açar. Karaciğer enzimleri ve bilirubin'in yükselmesi ile protrombin zamanının artması tanıya yardımcı olur. Tedavide; oral alım ile intoksikasyon sözkonusu ise gastrointestinal dekontaminasyon ilk 2 saat içinde uygulanabilir. Asetilsistein parasetamolün N-acetyl-p-benzo-quinone imine metaboliti ile reaksiyona girerek atılmasına yardımcı olur (60).

Klinik dozlarda mideye iritan değildir, kan pıhtılaşmasını ve böbrek fonksiyonlarını etkilemez. Parasetamol gebelikte klinik dozlarda kullanılabilir. NSAİİ gibi fetal duktus arteriosusun kapanmasını etkilemez (61).

2. 3. OPIYOİD ANALJEZİKLER

Opiyoid reseptörlerinden bir veya daha fazlasına bağlanıp reseptörün aktivasyonuna yol açan maddelerdir. İnvivo etkilerini endojen opiyoid sistemini (EOS) aktive ederek yaparlar. EOS, merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opiyoid reseptörleri ve transmitterlerden, endojen opiyoid peptidlerden meydana gelir. EOS, sadece sinir sisteminde değil, üreme sistemi, kromafin hücreleri, immün sistem gibi diğer sistemlerde de bulunur (62).

Endojen ya da dışarıdan verilen opiyoidler EOS'un bir parçası olan reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Morfin gibi, reseptöre bağlanınca maksimal biyolojik cevap oluşturan opiyoidlere agonist denir. Naloksan gibi ajanlar agonistlerin reseptöre bağlanmasını engelleyerek onların etkilerini antagonize ederler. Bu tip ilaçlara opiyoid antagonistleri denir (63). Opiyoid reseptörleri başlıca 5 ana gruptan oluşur (64):

Mü (μ) reseptörleri: Spesifik agonisti morfindir. Morfinle uyarılır ve morfinin oluşturduğu supraspinal analjeziden sorumludur. Ayrıca solunum depresyonu, öfori, kas rijiditesi ve fiziksel bağımlılık oluşmasına katkıda bulunurlar. μ_1 , μ_2 , μ_3 olmak üzere üç alt grubu bulunur.

Kapa (κ) reseptörleri: Spesifik agonistleri ketosiklazosin ve türevleri ile nalorfin ve pentazosindir. Spinal analjezi, miyozis ve sedasyondan sorumludur.

Sigma (σ) reseptörleri: Spesifik agonisti; SKF 10047 adı verilen opiyoiddir. Agonistleri disfori ve halüsinasyona neden olur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.

Delta (δ) reseptörleri: Spesifik agonisti β-endorfin ve enkefalinlerdir. İşlevi kesin olarak bilinmemektedir. Motor entegrasyon ve idrar fonksiyonunda etkili olabilir.

Epsilon(ε) reseptörleri: Hormonal etkilerden sorumlu tutulmaktadır.

Opiyoid reseptörleri santral sinir sisteminde birçok bölgede bulunur. Gri madde, beyaz maddeden daha fazla reseptör içerir. Santral sinir sisteminde buldukları yerler; serebral korteks, hipotalamus, talamus, orta beyin, ekstrapiramidal alan, substansiya jelatinosa ve sempatik preganglionik sinirlerdir. En yüksek konsantrasyonda buldukları yerler ağrı ile ilgili yapılar ve yollardır (64).

2.3.1. Opiyoidlerin sistemik etkileri

Kardiyovasküler Sistem: Opiyoidlerin, analjezik dozlarda kan basıncına, ritmine ve kalp atım hızına direkt olarak önemli bir etkileri yoktur. Ancak baroreseptör reflekslerin azalması, histamin salınımı sonucu periferik vazodilatasyon olması nedeniyle ortostatik hipotansiyonla karşılaşılabilir. Opiyoidlerin minimal kardiyovasküler etkilerine karşın; uygulanmalarını takiben önemli hipotansiyon, hipertansiyon ve aritmi olabileceği unutulmamalıdır.

Santral Sinir Sistemi: Bu sisteme etkileri daha çok mü (μ) reseptörlerine bağlanarak sağlarlar (64).

- *Analjezi:* Bu ilaçlar, analjezik etkilerini kısmen, omurilikte substansiya gelatinosa' da, ağrı ile ilgili birinci duyusal nöronla ikincisi arasındaki sinapslardaki akson uçlarını ve bu sinapslarla ilişkili diğer akson uçlarını etkilemek suretiyle yaparlar (spinal analjezi). Kısmen de mezensefalonda periakuaduktal gri maddeyi ve beyin sapındaki çeşitli nukleusları (n.raphe magnus, n.reticularis gigantocellularis vb. gibi), oralardan omuriliğe inen yolları ve muhtemelen daha üst merkezleri etkileyerek analjezik etki yaparlar (supraspinal etki). Ağrısız olmayan bir kişiye tedavi edici dozlarda morfin verildiğinde; bulantı, kusma, disfori, apati, fiziksel aktivitede azalma görülür. Ağrısız olan bir kişide ise yanıt farklıdır. Opioid analjezikler ağrının algılanmasını ve ona karşı reaksiyonu değiştirirler. Hastalar sıklıkla ağrılı bir uyarın olduğunu söylerler ama bunu hoş olmayan bir duygu olarak algılamadıklarını belirtirler (65).

Opiyoidlerin yan etkileri (28, 66):

- *Öfori, disfori:* Opiyoid analjezikler, ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırır ve bir öfori hali yaratır. Ağrısız olmayan kişilerde ise huzursuzlukla birlikte disforiye neden olur.

- *Sedasyon:* Opiyoid analjezikler, uyku hali ve mental bulanıklıkla birlikte sedasyon da oluşturur. Tedavi edici dozlarda amneziye neden olmazlar.

• *Solunum depresyonu:* Bütün mü (μ) reseptör stimülatörü olan opiyoidler, doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu, primer olarak opiyoidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opiyoidler, solunum merkezinin CO₂' e cevap verme yeteneğini azaltırlar. Bunun sonucunda CO₂ cevap eğrisini sağa kaydırırlar. CO₂ apneik eşik ve istirahat end-tidal CO₂ seviyesini arttırlar. Opiyoidler, hipoksiye karşı solunumsal yanıtı da azaltırlar. Opiyoidlerin solunum ritmini ayarlayan pons ve bulbustaki solunum merkezlerini etkilemesi sonucunda, solunum hızında yavaşlama olur, tidal volümde ise bazen artma görülebilir. Yüksek doz opiyoid kullanımı spontan solunumu total olarak bloke edebilir. Bunu bilinç kaybı oluşturmaksızın yapabilirler.

• *Öksürük refleksinin baskılanması:* Sekresyonların birikimi sonucu hava yolu tıkanması ve atelektazilere yol açabilir.

• *Miyozis:* Bütün opiyoid analjezikler pupillalarda konstriksiyona neden olurlar. Bu etkilerine karşı tolerans gelişmez ve opiyoid zehirlenmesinin iyi bir belirtisidir.

• *Kas rijiditesi:* Opiyoidler, kas tonüsünü arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bu rijidite torasik ve abdominal kas tonüsündeki progresif artmayla karakterizedir. Rijidite genellikle hastanın bilincini kaybetmesi ile başlar, ancak bilinçli hastada bile görülebilir.

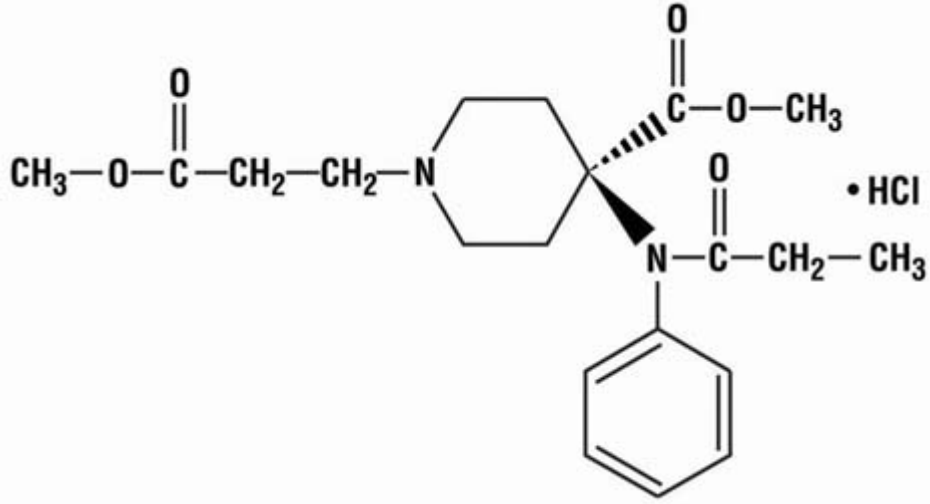
• *Bulantı ve kusma:* Beyin sapındaki kemoreseptör trigger zonu uyararak bulantı ve kusmaya neden olurlar. Bu etkide vestibüler sistemin de uyarılması rol alabilir.

• *Tolerans:* Uzun süreli kullanımla derecesi ve hızı doza bağımlı olmak üzere tolerans gelişir. Etki sağlamak için daha yüksek dozlara çıkmak gerekir ve bu durum bağımlılık ile sonuçlanabilir.

2.3.2. Remifentanil

Remifentanil, farmakodinamik özellikleri diğer μ reseptör agonistlerine (fentanil, sufentanil ve alfentanil gibi) benzeyen, yeni ve güçlü μ reseptör agonisti opiyoiddir. Bununla beraber diğer opiyoidlerden farklı olarak ester bağına sahip olduğundan, kanda ve dokularda non spesifik esterazlar tarafından hızla metabolize edilir. Koşullarda duyarlı yarılanma ömrü 3 dakika, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 140 dakikadır (49).

Önceden GI-87074B olarak bilinen remifentanil, 3-[4-metoksikarbonil-4[(1-oksipropil)fenilamino]-1-piperidin]propanoik asit metik esterinin hidroklorid tuzudur (Şekil 5). Remifentanil'in moleküler ağırlığı 412.99 D'dir; *chiral* merkezi yoktur, bu nedenle sadece tek bir formda bulunur ve 4- anilidopiperidin yapısal sınıfının üyesidir (67).



Şekil 5. Remifentanil'in yapısal formülü (67).

Remifentanil, liyofilize toz halindedir ve kullanılmadan önce sulandırılarak hazırlanması gerekir. En etkili veriliş yolu sürekli infüzyondur. İntraoperatif kullanımda infüzyon, cerrahi girişim bitene dek sürdürülmeli, postoperatif analjezi uygulanmasına infüzyon kesilmeden başlanmalıdır. Formülünde glisin bulunduğu için epidural ya da intratekal olarak uygulanması sakıncalıdır. İlk sonuçlar, dengeli anestezinin bir parçası olarak % 66 azot protoksit ile birlikte uygulandığında, 0,3- 1 µg/kg/dk hızla infüze edilen remifentanilin cerrahi uyarıya karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskıladığını göstermektedir (68).

Remifentanil iki şekilde metabolize olur: N-dealkilasyon yolu ile oluşan GI- 94219, minör metabolitidir, nonspesifik plazma ve doku esterazları tarafından ekstrahepatik hidrolizasyon yoluyla oluşan karboksilik asit metaboliti remifentatik asit (GI- 90291) ise major metabolitidir. Bu, remifentanilden 1/2000- 1/4000 oranında daha az etkilidir (68). Remifentanil spesifik plazma esterazları tarafından hidrolize olmadığından psödokolinesteraz aktivitesinin azaldığı durumlarda dozunun ayarlanması gerekmez. Remifentanil kullanımı, süksinilkolin veya esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da etki süresini değiştirmez (69).

Karaciğer yetersizliği olan hastalar opiyoidlere daha duyarlıdır; dakika ventilasyonunun %50 baskılanması için daha düşük konsantrasyonlar yeterlidir, ancak opiyoid etkisinin ortadan kaybolması da aynı derecede hızlı olacaktır. Remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin ise karaciğer veya böbrek yetersizliği olan olgularda değişmediği gözlenmiştir. Esteraza dayalı metabolizması, farmakokinetik özelliklerini son organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Birincil metaboliti böbreklerden atıldığından, böbrek

yetersizliği olan hastalarda birikme görülebilir, ancak bu metabolit çok zayıf etkilidir; simülasyonlar 24 saatlik infüzyondan sonra bile, klinik açıdan önemli konsantrasyonlara erişemeyeceğini göstermiştir (70).

Altmışbeş yaşın üzerindeki hastalarda, remifentanilin başlangıçtaki yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı, idame dozu hastanın durumuna göre gerektiği şekilde titre edilmelidir. Piperidin sınıfı diğer opioidler gibi remifentanil de plasentadan kolayca geçer, ancak diğer opioidlerin aksine, fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. Remifentanil, santral vagotonik etkisi ile ve muhtemelen periferik sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde mü (μ) reseptörlerini stimüle ederek, arteriyel hipotansiyon ve bradikardi oluşturur. Remifentanilin 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozda kullanımı histamin salınımına yol açmaz. Naloksan, remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder. Remifentanil de diğer μ opioidleri gibi doza bağlı solunum depresyonu yapar. Bu depresyon yalnızca doza değil, yaş, genel tıbbi durum, ağrının varlığı ve başka uyarılar gibi, çok sayıda etkene de bağlıdır. Remifentanilin diğer μ opioidlere birincil üstünlüğü anestezi sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin derecede solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, spontan soluyan hastada solunum depresyonu fark edilirse, infüzyonun yavaşlatılması ya da kesilmesi, yeterli ventilasyon dürtüsünün genellikle 3 dakika içinde geri gelmesini sağlar (71).

Remifentanil, rejjonal ya da lokal anestezi sırasında sistemik olarak uygulandığında da etkili bir adjuvandır. Sinir bloğu gerçekleştirilirken ve cerrahi işlem sırasında yeterli düzeyde analjezi sağlarken, hemodinamik stabiliteyi korur (72).

Bir çalışmada, geleneksel opioidlerle kıyaslandığında anestezi adjuvan olarak remifentanilin, postoperatif bulantı-kusma ve rezidüel sedasyon insidansında anlamlı bir artış oluşturmadığı gösterilmiştir (73).

Remifentanil, doza bağlı olmadan hızlı derlenme sağlayan hızlı etkili bir opioiddir (74). Etkisinin kısa sürmesi nedeniyle, postoperatif periyodun erken dönemlerinde, hastalar şiddetli cerrahi ağrı ile karşılaşmaktadır (3). Bu nedenle daha önce postoperatif ağrı deneyimi olan hastalara genellikle proflaktik olarak ilave opioidler verilmektedir (74). Bu önleme rağmen, intraoperatif remifentanil kullanılan hastalarda, yine de postoperatif analjezik gereksinimi artmaktadır (75). Bu gözlem akut opioid toleransı ile remifentanilin ilişkili olabileceğini destekler. Hayvanlarda, akut opioid toleransının hızlı gelişimi iyi bir şekilde kanıtlanmıştır (76). Çeşitli opioidler için tolerans miktarı benzer görünürken, alfentanil gibi kısa etkili narkotiklere karşı gelişen tolerans oldukça hızlıdır (77). Ayrıca gönüllülerde yapılan çalışmalarda, sabit hızdaki remifentanil infüzyonu ile uygulamanın 60

ve 90. dakikalarında etkin tolerans geliştiği gösterilmiştir (78). Bu bulgular ışığında, opioidlerin yüksek dozlarına akut olarak maruz kalmak, tolerans ve gecikmiş hiperaljezi gibi iki fenomenin birlikte ortaya çıkmasını destekler (79). Bu iki mekanizmadan hangisinin daha üstün olduğu daha ileriki çalışmalarda gösterilebilir. Morfin, sufentanil ve alfentanili içeren çeşitli opioidlerle oluşan akut tolerans hayvan deneylerinde kolayca gösterilmiştir. Oysaki toleransın gelişmesindeki hız, büyük olasılıkla ilaçların farmakokinetik karakterlerine bağlıdır (77). Hayvan çalışmalarında, intratekal morfin infüzyonunun somatik ve visseral antinosesepsiyona toleransı indüklediği gösterilmiş ve bu gelişen toleransın doza bağlı olduğu görülmüştür (80). Opioidlerin analjezik etkileri kadar toksik etkilerine karşıda tolerans gelişebileceği henüz aydınlatılmamıştır. Opioid toleransında etkili olabileceği düşünülen mekanizmalar, transdüksiyon sisteminde de-coupling, antianaljezi sistemleri ve NMDA reseptörleri ve bunların hücre içi ikinci mesaj sistemindeki değişimlerini kapsar. Daha ötesi, yüksek dozlardaki opioidlere maruz kalmanın spinal korddaki presinaptik terminallerden glutamat salınımını arttırdığı görülmüş (81).

2. 4. AKUT POSTOPERATİF AĞRI

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan ve yara iyileşmesiyle sona eren akut bir ağrıdır. Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratan bu ağrı, çeşitli fizyopatolojik değişikliklere neden olur. Cerrahi travmayla meydana gelen doku hasarından nosiseptif uyarılar çıkar. Periferik sinir iletimi A-delta ve C lifleriyle olur. Bu uyarılar spinal kord aracılığıyla yüksek merkezlere gider. Bazı uyarılar ise segmental refleks yanıtların oluşmasına neden olur. İskelet kas tonus artışı ve spazm, oksijen tüketiminde artış ve laktik asit birikimine neden olan bir segmental refleks yanıtıdır.

Post- operatif ağrı nedeniyle gelişebilecek fizyopatolojik değişiklikler 8 ana grupta toplanabilir;

1) *Solunum sistemi üzerine etkileri*: Hastalarda vital kapasitede azalma, birinci dakika zorlu ekspiryum volümünde (FEV1) azalma, fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, akciğer enfeksiyonları ve atelektazi sıklığında artma meydana gelebilir. Pulmoner disfonksiyon cerrahi ve anestezi sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli nedenlerden birisidir. Toraks veya intraabdominal cerrahi insizyonu, yaş, obezite, pulmoner bir rahatsızlığın önceden var olması ve immobilizasyon postoperatif pulmoner disfonksiyon olasılığını arttıran risk faktörleridir (82).

2) *Kardiyovasküler Sistem (KVS)*: Potansiyel KVS riski olan hastalarda postoperatif ağrıyı önlemek önemlidir. Postoperatif ağrıya bağlı sempatik nöronların stimüle olması ve artmış katekolaminler nedeni ile taşikardi, strok volümde ve kardiyak outputta azalma olur. Dolayısı ile kalbin iş yükünde ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda soruna neden olur (82, 83).

3) *Koagülasyon Sistemi*: Ağrı, hem stres yanıtı yol açarak hem de mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynar. Major cerrahinin neden olduğu hiperkoagülasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açmakta ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (82).

4) *Gastrointestinal sistem (GİS)*: Daha sıklıkla abdominal cerrahi sonrasında olmakla beraber her operasyondan sonra gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve atoni gelişebilmektedir. Ağrı, üretra ve mesanede motilite azalmasına neden olarak idrar yapmayı güçleştirebilir (83, 84).

5) *İmmün Sistem*: Cerrahi sonrası hücrel ve humoral immün fonksiyon inhibe olmakta ve bu etki özellikle immunsupresif hastada daha da uzun sürebilmektedir. Kesin nedeni bilinmemekle beraber stres reaksiyonunun ve genel anesteziğin etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir (82).

6) *Nöroendokrin sistem üzerine etkileri*: Plazma adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeylerindeki değişimler, nöroendokrin ve sempatik sinir sisteminin; cerrahi strese yanıtı başlatan, düzenleyen ve sürdüren mekanizmada önemli rolü vardır. Nöroendokrin sistemi etkileyen en önemli uyarılar; vücut sıvılarındaki değişiklikler, doku ve kandaki H₂O₂ ve CO₂ iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler, infeksiyon, vücut ve çevre sıcaklığındaki değişiklikler, ruhsal etkilenmeler ve ağrıdır (85).

7) *İmmobilizasyon dolayısı ile gelişen komplikasyonlar*: Trombus, pulmoner emboli, dekübitus ülserleri sıklığındaki artmalar (82).

8) *Psikolojik etkileri*: Sıkıntı, anksiyete, depresyon gelişebilir (82).

2. 4. 1. Hasta kontrollü analjezi (HKA)

“Hasta Kontrollü Analjezi” İngilizce “Patient Controlled Analgesia”dan kısaltılarak yaygın olarak PCA ile tanımlanan, kişinin ağrı kontrolünde aktif rol oynadığı bir kapalı devre kontrol sistemidir. Yöntem; önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirlenen yoldan (iv, sc gibi), hastanın bir düğmeye basmasıyla, önceden programlanan dozda uygulanmasını sağlayan ve özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon tekniğine dayanmaktadır. Pompadaki

bir zamanlayıcı, belli bir süre geçmeden ek bir dozun uygulanmasını önleyerek aşırı doz verilmesini engeller (52).

HKA uygulamalarının doğru yapılabilmesi cihazda kullanılan tanımlamaların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür. Cihaza ait tanımlamalar şunlardır:

- **Yükleme Dozu (Loading Dose):** Sistem çalışmaya başladığında olgunun ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır.

- **Bolus Doz (Demand Dose):** Hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerir; HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza kabloyla bağlı bir düğmeye basması ile bolus doz verilmeye başlanır.

- **Kilitli Kalma Süresi (Lockout time):** Bu süre, HKA cihazının olgunun devam eden yeni isteklerine yanıt vermediği dönemdir. Hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir. Bu süre doz aşımı riskini engeller.

- **Limitler:** HKA cihazında emniyeti sağlamak için kullanılırlar. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Limitler bolus ve bazal dozları sınırlarlar.

- **Bazal İnfüzyon:** Hastaya verilen bolus doza ek olarak verilen sürekli infüzyon dozudur (52).

Hasta ağrıyı hissettiğinde pompanın aktivasyon düğmesine basar. Pompa önceden programlanmış küçük miktardaki (bolus doz) analjezik ilacı hastaya verir ve kilitlenir. Önceden programlanan kilit süresi sona erene kadar aktivasyon düğmesine basılsa da pompa tekrar infüzyon yapmaz. Bu kilit süresinin sonunda hastanın ağrısı devam ediyor ise, hasta tekrar aktivasyon düğmesine basınca pompa yeniden bolus dozunu hastaya verir. Bu siklus böylece devam eder. HKA uygulamasında sıklıkla i.v. ve epidural yol tercih edilse de subkutan, oral, rektal, i.m. yollar kullanılabilir (86).

Intravenöz Hasta Kontrollü Analjezi: HKA uygulamalarında en çok tercih edilen ve iyi araştırılmış bir yöntemdir. Bu yöntemde amaç ilacın analjezi sağlayacağı en düşük plazma konsantrasyonu sağlamaktır. Her hastada bu düzeyin farklı olması nedeni ile, bireysel analjezik ajan sensitivitesinin saptanmasında kullanılabilecek geçerli bir doz rejimi belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle de intravenöz bolus veya sürekli intravenöz infüzyon yöntemlerinin HKA ile sağlanmasında plazma ilaç konsantrasyonunu belirleyen hastanın kendisidir (52).

Epidural Hasta Kontrollü Analjezi: Epidural alana sürekli opiyoid ve lokal anestezi uygulandığı bir yöntemdir. Güvenlik sorun olarak kaldığı için epidural infüzyon sırasında

opiyoid doz oranını en düşük düzeyde tutmak ve postoperatif dönem boyunca analjezi gereksinimleri değişebileceğinden bunu hastanın kişisel gereksinimine göre ayarlamak gerekli olmaktadır (52).

HKA cihazının kullanımında belirli avantajların yanında dezavantajlarının da olduğu bilinerek uygulanan cerrahiye göre başka yöntemlerin de beraber kullanılması ile dengeli analjezi sağlanır ve hastanın cihazdan kullandığı medikasyon daha da azalır (87).

HKA'nın avantajları ve dezavantajları şu şekilde özetlenebilir (52):

Avantajları: Hastaların bireysel farklılıklarından doğan her şiddette ağrıda hızlı bir kontrol sağlar, dozların saatlik ayarlanması ile sürekli infüzyona olanak tanır, ilacın plazma konsantrasyonu sürekli, hemşireye olan gereksinimi azaltır

Dezavantajlar: HKA pompa maliyet fiyatları yüksektir. Mümkün olduğunca iyi korunup uzun süre kullanılabilir, kullanılan ilaçların yan etkilerini ortadan kaldırmaz, diğerleri gibi akut ağrılı hastalarda solunum ve dolaşım için iyi bir monitörizasyon gerekir, hasta uykuda olduğu dönemlerde HKA modundaki kullanımda ilaç alamaz ve ağrı ile uyanabilir.

2. 4. 2. Morfin

Ağrı tedavisinde en çok tercih edilen doğal bir opiyoid olup, fenantren grubunun üyesidir. Opiyoidlerin karşılaştırılmasında, sistemik etkilerinin tanımlanmasında prototip olarak alınır (88). Morfinin analjezik etkinliğinin yanı sıra geniş klinik deneyim, doz fleksibilitesi, formülasyon ve veriliş yollarının çeşitliliği morfin için tercih nedenidir (89).

Maksimum etkiye intravenöz yoldan uygulandığında yaklaşık 20 dakikada, intramüsküler uygulandığında ise 45- 90 dakikada ulaşılır (88, 90). Ağızdan alındığında barsaktan tam absorbe edilir, fakat karaciğerden ilk geçişte önemli derecede eliminasyona uğradığı için sistemik biyoyararlanımı düşük ve değişkendir. Tüm yollarda etkisi 4- 6 saat devam eder. Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi şeklinde sıralanabilir. Oluşturduğu hipotansiyonun mekanizmaları arasında vagal stimülasyonun neden olduğu bradikardi, vazodilatasyon ve splanknik alanda kanın göllenmesi nedeniyle kalbe venöz dönüşün azalması, histamin salınımı sayılabilir. Vazodilatasyon morfinin direkt olarak damar düz kasını etkilemesine de bağlı olabilir. Morfin, plazma histamin seviyesinde önemli bir artışa neden olur. Bu durum arteriyel kan basıncında ve sistemik rezistansda düşmeye neden olur. Morfin solunum depresyonuna yol açabilir. Morfin kullanımında solunum depresyonu, fentanile göre çok daha geç başlar ve daha uzun sürer. Bu da morfinin lipid eriyebilirliğinin daha az olmasına bağlıdır. Histamin salınımı solunum yollarında hiperreaktiviteye de neden olabilir. Morfin gastrointestinal sistem düz kas tonüsünü artırır ve ciddi sfinkter spazmına (oddi ve koledokoduedonal

sfinkter) neden olur. Böbrek üzerine antidiüretik hormon (ADH) salınımını arttırarak etki gösterirler; ADH salınımı renal kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının düşmesiyle olur (89, 90).

Morfin glukuronidasyonu başlıca karaciğerde gerçekleşir. Glukuronidasyonun %30' u kadarı da böbreklerde yapılır. UDP glukuronozil izoenzim UGT2B7 esas morfin metabolize edici enzimdir. UGT1A8 ve UGT2A1 ile de düşük hızla metabolize edilir. Majör üç metabolit; normorfin, morfin- 3-glukuronid (M3G), morfin- 6-glukuronid (M6G) oluşur. M3G opiyoid resptörlerine bağlanamaz. M3G'nin analjezik aktivitesi yoktur. M6G hidrofilik bir metabolit olup morfenden 10- 60 kat potenttir (89). Morfin; dozlaması hepatik yetmezlikten en az, renal yetmezlikten en fazla etkilenen opiyoidlerden biridir. Kreatinin klirensi ile morfin, M3G ve M6G' nin renal klirensi arasında lineer bir ilişki mevcuttur (90). Kreatinin klirensi 30 ml/dk' nın altında ise morfin dozları dikkatle titre edilmelidir. Sirozda glukuronidasyon yaygın olarak etkisizdir. Karaciğer yetmezliğinde oral biyoyararlanım artar (91). Yaşlı bireylerde renal klirensin azalmasından dolayı morfin metabolitlerinin temizlenmesinde bir gecikme mevcuttur (92). Opiyoidler postoperatif analjezide; oral, rektal, sublingual, parenteral (iv, subkutan) bolus veya infüzyon, spinal, epidural, intratekal, vajinal, topikal, aeresol şeklinde uygulanabilir (93).

2. 5. AĞRI ŞİDDETİNİN ÖLÇÜLMESİ

Hastanın optimal tedavisi, ağrı sorunlarının ortak bir dil ile doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve ölçülmesine bağlıdır. Ağrı, hastanın kendisi tarafından veya bir gözlemci tarafından izlenebilir. Gözlemde hareket yeteneği, yüz ifadesi, davranış ve renk değişikliği önemlidir. Ağrı ölçümünde çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Bu ölçümlerden tek birini alarak global ağrı değerlendirmesi yapmak genelde yetersizdir (27, 94, 95).

Tip 1 ölçümler: Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Tip 1 yöntemler üç grupta incelenir (94);

1) Fizyolojik yöntemler: Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme

2) Nörofarmakolojik yöntemler: Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme termografi

3) Nörolojik yöntemler: Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisidir (PET).

Tip 2 ölçümler: Ağrıyı doğrudan ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır. 2 grupta incelenir;

1) Tek boyutlu yöntemler. Kategori skalaları (sözel skalalar), sayısal skalalar, vizüel analog skala (VAS)' ları hastanın anamnezi ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir. Günümüzde bu yöntemler, ağrı şiddetinin yanında ağrının azalışı, hastanın memnuniyeti ve bulantı gibi diğer subjektif parametrelerinin ölçümünde de kullanılmaktadır.

- Kategori skalası; Kategori skalalarından olan sözel tanımlayıcı skalalar, artan şiddette ağrıyı ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı kelimedenden oluşur. Örneğin tanımlayıcı kelime olarak hafif, huzursuz edici, rahatsız edici, korkunç, çok şiddetli gibi kelimeleri sıralanır. Bu skalaların en fazla eleştirilen yönü tanımlayıcı kelimelere eşit aralıkta numara verilmesidir (27, 95, 96).

- Sayısal skalası; 0 (ağrı yok) - 100 (olabilecek en şiddetli ağrı)

- Vizüel analog skala (VAS); Basit etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir yöntemdir. Hasta, bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm veya 100 mm lik bir cetvel üzerinde ağrısını işaretler (Şekil 6). VAS'ın en önemli avantajı oran skalası özelliği taşımasıdır. Ancak postoperatif dönemde uyuklu iken koopere olamayan hastalarda güvenilirliği yeterli değildir. Değerlendirmelerin anlık oluşu da bir dezavantajdır. Bu problem, aralıklı tekrarlarla bir miktar azaltılabilir (95, 96).



Şekil 6. VAS cetveli

- Yüz ifadesi skalası (face skala —FS): Sıklıkla çocuklar için kullanılır.

2) Çok boyutlu yöntemler: En çok kullanılan yöntem Mc Gill Ağrı Sorgulaması (MPQ) olup, ağrıyı sensoriyel ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir. Hastanın yaşam kalitesinin sorgulandığı MPQ' nun kısa formu, MPQ' dan daha klasik sorular içeren West Haven-Yale çok boyutlu envanteri, kronik ağrılı hastalarda ağrı günlüğü gibi başka çok boyutlu skalalar da mevcuttur (95).

Kantitatif sensoriyal testler (QST) (97, 98);

- Yarı objektif bir değerlendirme yöntemi
- Hem farklı uyarıları, hem de yanıtları değerlendirme olanağı sağlar
- Tüm deneysel ve kontrollü klinik çalışmalar ile epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir
- Sensoriyal bozuklukların tanısında en doğru yöntem
- Günlük pratikte hekime çok yardımcı olur
- Dokunma, basınç, sıcak, soğuk, vibrasyon gibi doğal stimuluslara yanıt değerlendirilir
- Farklı sinir liflerinin fonksiyonları değerlendirilebilir
- Tanı ve tedavinin değerlendirilmesinde kullanılabilir
- Sensoriyal eşik değerleri, ağrı eşik değerleri, temporal sumasyon değerlendirilir
- Genellikle ağrısız, deneyimli personel gerektirmeyen, sensitif, spesifik ve klinik tanı ve tedaviye yardımcı yöntemlerdir
- Testlerin sonuçlarının subjektif yanıtlara göre verilmesi ve hasta/ gönüllünün kooperasyonununun gerekmesi dezavantajları oluşturur
- Subjektif olması ve hastanın kooperasyonu gerektiği için mutlaka normal popülasyon değerleri bilinmeli ve güvenilirlik sağlayabilecek kadar yeterli sayıda olması gereklidir
- Nöropatik ağrı değerlendirilmesinde kullanılan kantitatif sensoriyal testler (99);
 1. Termal uyarı ve ağrı eşikleri (paradoksik ısı değerlendirilmesi dahil)
 2. von Frey filamanları kullanarak yapılan mekanik uyarı eşikleri
 3. 64 Hz hızla mekanik pinprik uyarı eşiği
 4. Basınç eşiği, uyarı/ yanıt fonksiyonları (pinprik ve dinamik mekanik allodini için)
 5. Ağrı sumasyonu (wind-up oranı) değerlendirilmesini sağlar.

2.5.1. Dijital basınç algometresi

Kantitatif sensoriyal testler içerisinde yer alan algometre, basınç ağrı eşiğini ve ağrı toleransını objektif olarak ölçen bir alettir. Güvenilirliği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmada kullanılan dijital basınç algometresi (Chatillon DFE- 100, Digital Force Gauge/ AMETEK) (Şekil 7), kullanımı kolay, az yer kaplayan ve ekonomik talepler için tasarlanmıştır. 50 kg' a kadar olan ölçümlerde elverişli, elle rahatlıkla kavranabilen ve ayaktan yapılan testlerde oldukça ideal bir alettir. Basıncı kilogram (kg), pound (Lb), gram(gr), ounce(oz) ve newton(N) ağırlık ve kuvvet birimleri ile ölçmektedir. Ucunda 1 cm çapında yuvarlak lastik bir disk bulunan metal bir aparat, algometre gövdesine sabitlenerek ölçümler yapılmaktadır. Uygulayıcı algometrenin gövdesinden tutarak istediği bölgeye basınç uygulayabilmektedir. Lastik diskin deriye dik olarak sürekli bastırılmasıyla uygulanan basınç, metal piston aracılığıyla cihazın ön yüzünde yer alan dijital ekran üzerinde, belirlenen birim cinsinden görüntülenir. İstatistiksel sonuçları, geçersiz veya yanlış sonuçları, yüksek-düşük limitleri ve kullanılacak birimi girebileceğimiz geniş, kolay okunabilen ve yönetilebilen bir işleticiye sahiptir.



Şekil 7: Dijital Basınç Algometresi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul izni ve olguların onayı alındıktan sonra Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Elektif total abdominal histerektomi operasyonu planlanan ASA I-II risk grubu (35- 70 yaş), bilinen kalp, böbrek, hematolojik ve psikiyatrik hastalığı, alerji, kronik ağrı öyküsü, rutin analjezik kullanımı ve son 24 saat içerisinde rutin analjezik kullanımı olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve diyalog kurulabilen 90 kadın olgu çalışmaya alındı. Cerrahi süresince ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişen, operasyon insizyonu pfannenstiel ya da alt abdominal dışında olan, operasyon süresi 120 dk.'dan uzun süren, postoperatif dönem değerlendirmelerinde koopere olunamayan olguların çalışmadan çıkarılması planlandı. Preoperatif ziyarette olgulara Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) (Abbott Pain Management Provider Chicago) cihazının kullanımı, Görsel Analog Skala (VAS; 0= ağrı yok 10= olabilecek en şiddetli ağrı) ve dijital basınç algometresi (Chatillon DFE- 100, Digital Force Gauge/ AMETEK) ile kantitatif duyuşal testin ölçümü hakkında bilgi verildi. Ucunda 1 cm çapında yuvarlak lastik bir disk bulunan metal bir aparat, algometre gövdesine sabitlendikten sonra, algometrenin gövdesinden tutularak istenilen bölgeye basınç uygulandı. Lastik diskin deriye dik olarak sürekli bastırılmasıyla uygulanan basınç, metal piston aracılığıyla cihazın ön yüzünde yer alan dijital ekran üzerinde, pound (Lb) birim cinsinden görüntüldü. Hastanın ağrı hissettiği ilk basınç değeri Lb cinsinden kaydedildi. Ölçümler önkol iç yüzü kontrol bölgesi olmak üzere, insizyon bölgesinden 3- 4 cm uzaklıkta ki üç seviyede (alt, orta ve üst) yapıldı. İnsizyon bölgesi çevresindeki ölçümler 60 sn aralıklarla yapıldı ve üç ölçümün ortalamaları basınç ağrı eşiği olarak değerlendirildi. Algometre ölçümü, preoperatif ziyarette kontrol değeri alındıktan sonra, postoperatif 24. ve 48. saatler olmak üzere toplam üç kez yapıldı. Bütün olgulara ameliyat gecesi p.o, ameliyattan 1 saat önce i.m 10 mg diazepam ile premedikasyon uygulandı.

Olgular kapalı zarf yöntemi ile randomize olarak bir grupta 30 kişi olmak üzere üç gruba ayrıldı. Grup I; kontrol grubu, Grup II; ketamin grubu, Grup III; parasetamol grubu olarak belirlendi. Ameliyat odasına alınan hastalara periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), kalp atım hızı (KAH), noninvaziv kan basıncı (SAB; sistolik arter basıncı, DAB; diyastolik arter basıncı, OAB; ortalama arter basıncı) monitörizasyonu uygulandı (Datex Ohmeda S/5) ve kontrol değerleri olarak kaydedildikten sonra damar yolu açıldı. Olguların SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri intraoperatif her 15 dakikada bir kaydedildi.

Anestezi induksiyonu öncesi Grup I' deki olgulara serum fizyolojik, Grup II' deki olgulara 0. 5 mg/kg bolus ketamin (Ketalar/ Pfizer) , Grup III' deki olgulara 1000 mg (15

dk infüzyon) parasetamol (Perfalgan/ Bristol Myers Squibb) i.v verildi. Ayrıca Grup II' deki olgulara anestezi süresince 5 µg/kg/dakika hızda ketamin infüzyonu uygulandı. Anestezi induksiyonu 1µg/kg (60 sn infüzyon) remifentanil (UltivaTM / Glaxo SmithKline / Türkiye), 1,5- 2 mg/kg propofol (Propofol / Fresenius / İrlanda) ve 0,5 mg/kg atrakuryum (Tracrium /Glaxo Smith Kline) ile sağlandı. Maske ile 90 sn %100 O₂ verilen hastalara orotrakeal entübasyon uygulandı. Entübasyon her iki akciğerin oskültasyonu ve end tidal CO₂ monitorizasyonu ile doğrulanıp, 8ml/kg tidal volüm ve 12 solunum/dakika frekans ile mekanik ventilasyon başlatıldı. Anestezi idamesi %50 oksijen- hava ve 0,5 minimum alveolar konsantrasyon (MAC) Desfluran (Suprane /Eczacıbaşı/ Baxter) ve 0,4 µg/kg/dakika remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Remifentanil ve ketamin infüzyonları perfüzör (B-Braun Melsungen AG, Typ 8714827, Almanya) aracılığıyla hastalara gönderildi.

Operasyon süresince, kas gevşemesi yetersiz kaldığında induksiyon dozunun ¼'ü oranında ilave kas gevşetici yapılması planlandı. Taşikardi, hipertansiyon ve terleme gibi anestezinin yetersizliğini düşündüren bulgular gözlemlendiğinde, desfluran düzeyinin % 1 MAC oranında artırılması, OAB 60 mm/ Hg'nın altına düştüğünde ise öncelikle desfluranın % 1 MAC oranında azaltılarak, kristaloid infüzyon hızının artırılması, eğer düşme devam ederse 5- 10 mg efedrin, kalp atım hızı 40 atım/ dakika'nın altına düşerse 0,5 mg atropin yapılması planlandı. Hipotansiyon ve bradikardi gelişmesi durumunda, kullanılan atropin ve efedrin dozları kaydedildi. İntraoperatif dönemde, vital bulgulara göre kullanılan desfluran dozu MAC/saat olarak belirtildi.

Olgulara operasyon bitiminden yaklaşık 30 dk önce 0,15 mg/kg iv morfin uygulandı. Desfluran inhalasyonuna, remifentanil ve Grup' II deki ketamin infüzyonuna cerrahi insizyon kapatılıncaya kadar devam edildi. Nöromusküler blokajı kaldırmak için dekürrarizasyon (0.04- 0.08 mg/kg neostigmin ve 0.02- 0.04 mg/kg atropin) i.v uygulandı. Dakika solunumu en az 12, pCO₂ 45mm/Hg altında izlendiğinde ve hastaların refleksleri geri döndüğünde ekstübasyonları gerçekleştirildi. İnhalasyon ve infüzyonların sonlandırılmasından, trakeal ekstübasyona kadar olan süre ekstübasyon süresi, anestezinin sonlandırılmasından sözlü uyarılara cevap alınmasına kadar geçen süre ise uyanma süresi olarak kaydedildi. Sözlü uyarılara cevap alındığındaki VAS değerleri (0.saat) kaydedildi.

Olguların postoperatif takip ve değerlendirilmeleri, çalışma grupları hakkında bilgisi olmayan bir araştırmacı tarafından yapıldı. Postoperatif analjezide i.v HKA uygulamasına başlanılmasında VAS skorunun 4'e ulaşması kriter olarak alındı. İntravenöz HKA morfin protokolü bolus doz:1 mg, kilitli kalma süresi: 6 dk, 4 saat limit yok şeklinde ayarlandı.

Postoperatif 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde VAS değerleri, analjezik isteği (DEM), analjezik sunumu (DEL), morfin tüketimi ve sedasyon skoru (1: uyanık, 2: arasıra uyuyor, kolay uyandırılıyor, 3: sık uyuyor, kolay uyandırılıyor, 4: zor uyandırılıyor, 5: uyuyor, uyandırılmıyor) kaydedildi. Postoperatif 24. saatte bulantı-kusma, kötü rüya, çift görme, halüsinasyon, ajitasyon gibi yan etkiler sorgulandı. Bulantı kusma 5 puanlı skala (0: bulantı yok, 1: hafif bulantı, 2: orta bulantı, 3: şiddetli bulantı, 4: öğürme ve kusma) ile değerlendirildi. Bulantı skalası 2 ve daha üstü olması veya bulantı skalası 1 olmakla birlikte hastanın bu durumdan rahatsız olması halinde, en az 6 saat aralıklarla antiemetik yapılması, ketaminin istenmeyen yan etkileri gözlenildiği takdirde diazepam yapılması, sedasyon skoru 4 ya da 5 olanların çalışma dışı bırakılması planlandı. Kantitatif duyuşal testin 48.saat ölçümünü etkilememesi için 24- 48 saatler arasında da farklı analjezikler kullanılmasına izin verilmedi. Analjeziye HKA ile devam edildi ve 48. saatte toplam morfin tüketimi kaydedildi.

Hastalar postoperatif 48. saatte kendilerine uygulanan anestezi ve analjezi ile ilgili izlenimleri, yan etkileri, uyku kaliteleri ve hasta konforu açısından bütün olarak memnuniyetleri (0= kötü, 1= orta 2= iyi 3= mükemmel) sorgulandı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 13.0 programı kullanıldı. Veriler, ortalama \pm standart sapma ve sayı n (%) olarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırma için One-Way Anova Varyans analizi uygulandı, $p<0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Varyans analizine alınamayan değişkenler için Kruskal Wallis Varyans analizi yapıldı. Fark yaratan grubu bulmak için 2'li karşılaştırmalar yapıldı, $p<0,05$ değerleri anlamlılık seviyesi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

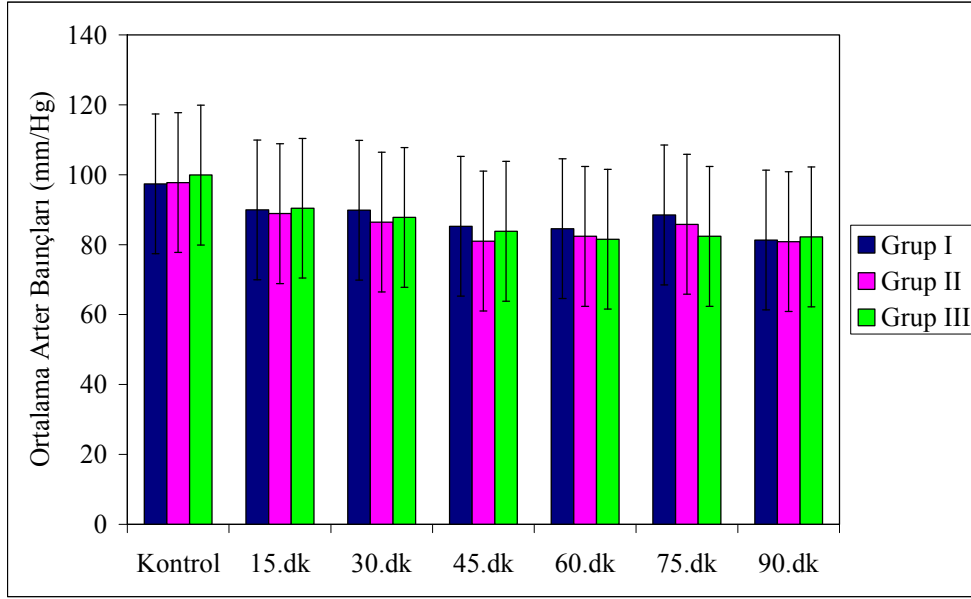
Çalışma uygulanan 11 olgu (koopere olunamama, cerrahi sürenin 120 dk' dan uzun, kesi yerinin pfannenstiel veya alt abdomen dışında olması, postoperatif ateş gibi nedenlerle) çalışma dışı bırakıldı. Olguların Grup I= 27, Grup II= 26, Grup III= 26 demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 1). Ekstübasyon ve uyanma süreleri, Grup II' de daha uzundu ve fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$).

	Grup I (n=27)	Grup II(n=26)	Grup III (n=26)
Yaş (yıl)	48,14 ± 5,98	48,26 ± 5,66	47,42 ± 5,59
Ağırlık (kg)	70,29 ± 11,5	73,34 ± 8,80	76,92 ± 7,89
Boy (cm)	163 ± 2	163 ± 1	163 ± 1
Anestezi süresi (dk)	80,55 ± 13,14	80,00 ± 13,41	80,38 ± 13,26
Cerrahi süre (dk)	70,55 ± 12,14	70,00 ± 13,41	70,38 ± 13,26
Ekstübasyon süresi (sn)	243,26 ± 64,01	317,42 ± 75,24*	265,61 ± 60,46
Uyanma süresi (sn)	260,44 ± 62,20	413,30 ± 26,88*	282,23 ± 57,18

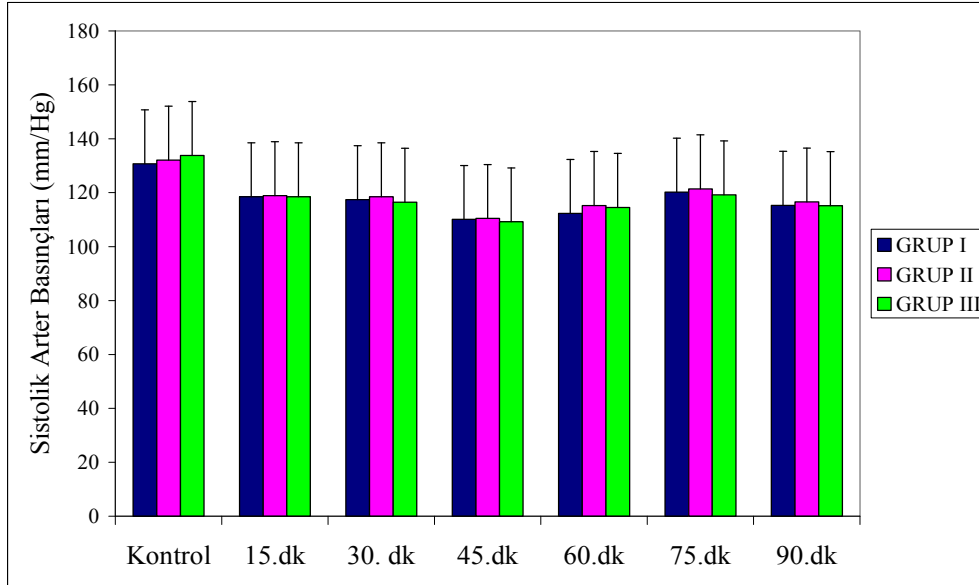
* $p<0,05$ (Gruplar arası karşılaştırma)

Tablo1: Grupların demografik özellikleri, cerrahi, anestezi, ekstübasyon ve uyanma süreleri
(Ort ± SS)

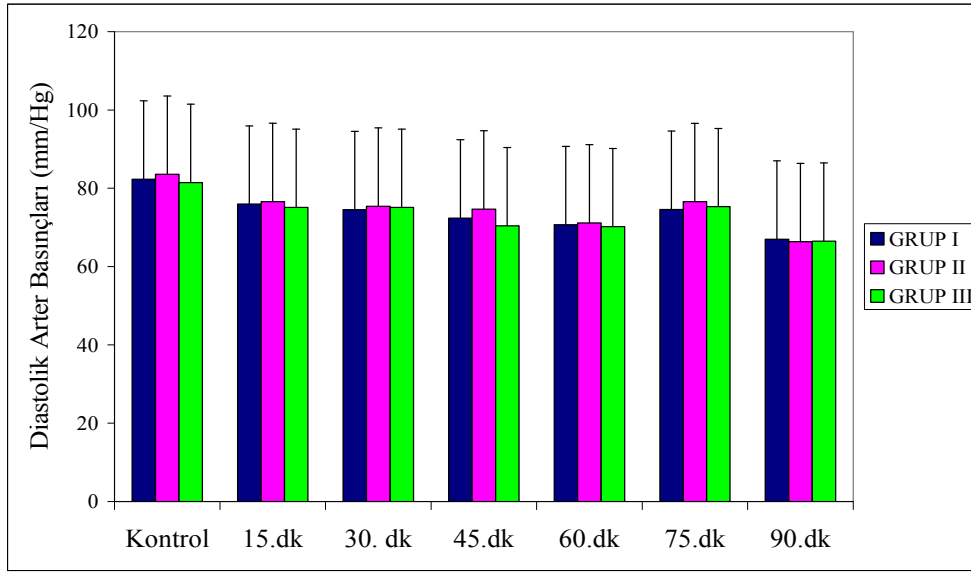
İntraoperatif OAB, SAB VE DAB' ları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik 1, 2, 3).



Grafik 1: Ortalama arter basınçları (Ort \pm SS)

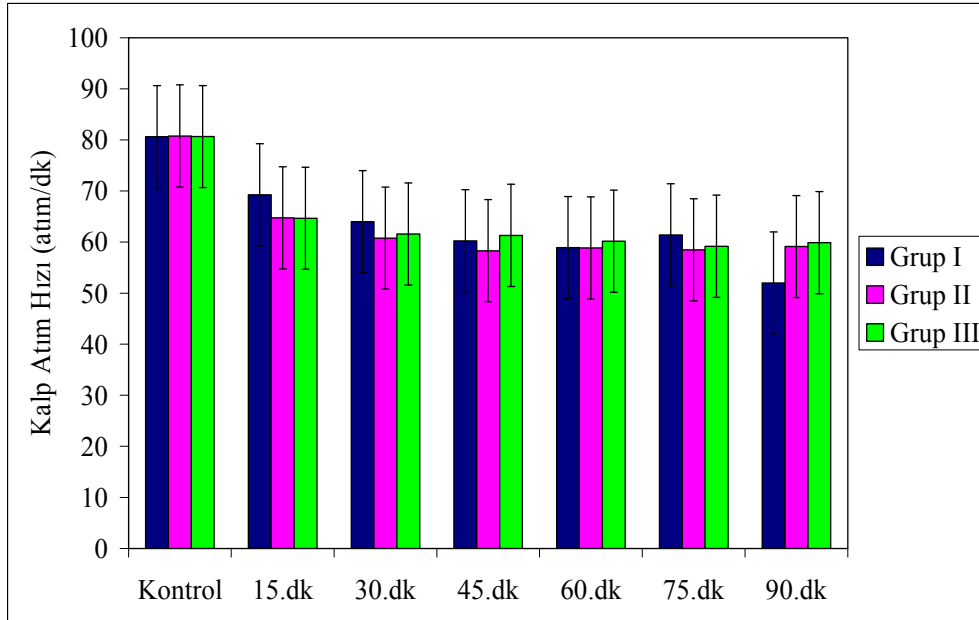


Grafik 2: Sistolik arter basınçları (Ort \pm SS)



Grafik 3: Diastolik arter basınçları (Ort ± SS)

Grupların kalp atım hızları değerlendirildiğinde, üç grubun sonuçları birbirine benzer bulundu ($p > 0,05$) (Grafik 4). Grup I' de 3 hastaya, Grup II' de 1 hastaya ve Grup III' de 3 hastaya kalp atım hızlarının 40 atım/dk altına düşmesi nedeni ile 0,5 mg atropin uygulandı, gruplar arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).



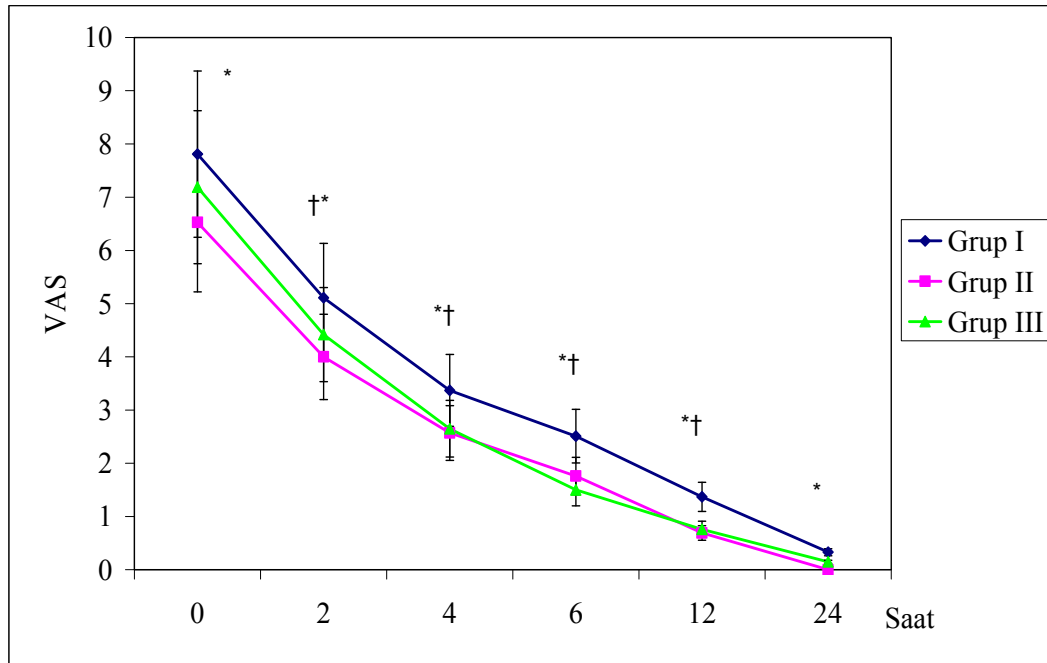
Grafik 4: Kalp atım hızları (Ort ± SS)

İntraoperatif dönemde kullanılan desfluranın minimum alveolar konsantrasyon değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Dakika	Grup I (n=27)	Grup II (n=26)	Grup III (n=26)
15	0,5 ± 0,00	0,5 ± 0,01	0,5 ± 0,00
30	0,5 ± 0,00	0,5 ± 0,00	0,5 ± 0,00
45	0,49 ± 0,01	0,5 ± 0,01	0,5 ± 0,00
60	0,49 ± 0,02	0,5 ± 0,01	0,49 ± 0,02
75	0,5 ± 0,02	0,51 ± 0,04	0,5 ± 0,02
90	0,5 ± 0,00	0,5 ± 0,00	0,5 ± 0,00

Tablo 2: Minimum alveolar konsantrasyon değerleri (Ort ± SS)

Gruplar arası VAS değerleri karşılaştırıldığında, 0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde Grup I' deki olguların postoperatif bütün saatlerdeki VAS değerleri Grup II' ye göre daha yüksekti ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Grup I ve Grup III karşılaştırıldığında 2, 4, 6 ve 12. saatlerdeki VAS değerleri, Grup I' de daha yüksekti ($p < 0,05$). Grup II ve Grup III arasında ise anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Grafik 5).

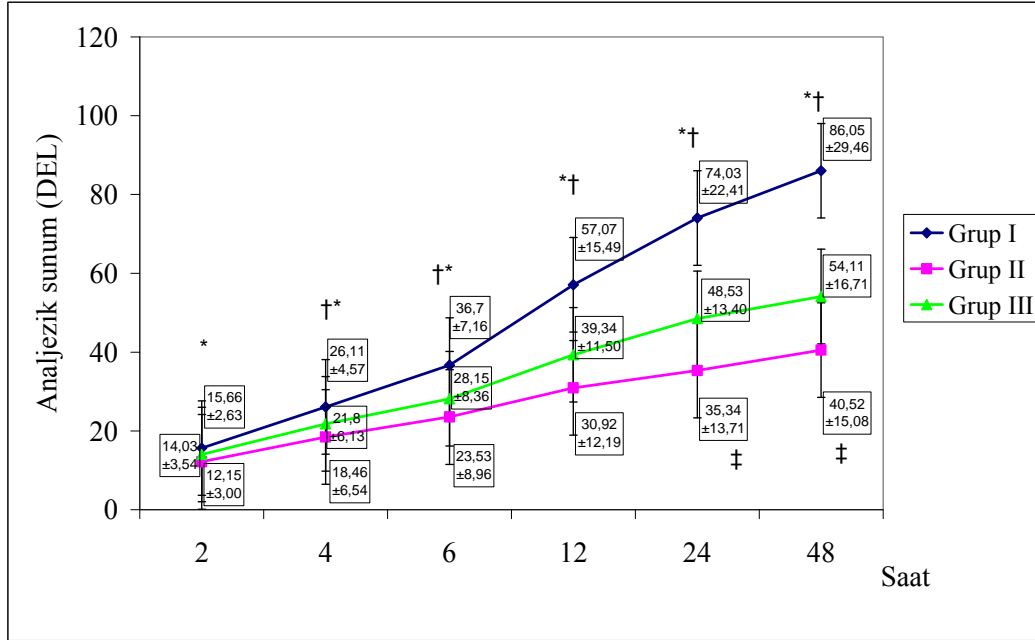


* $p < 0,05$ (Grup I ve Grup II arasında karşılaştırma)

† $p < 0,05$ (Grup I ve Grup III arasında karşılaştırma)

Grafik 5: Grupların postoperatif VAS değerleri (Ort ± SS)

Postoperatif 24 saat sonunda ortalama toplam morfin miktarına bakıldığında Grup I' de $74.03 \pm 22,41$, Grup' II de $35,34 \pm 13,71$, Grup III' de $48,53 \pm 13,40$, 48. saatin sonunda ki değerler Grup I' de $86,05 \pm 29,46$, Grup II' de $40,52 \pm 15,08$, Grup' III de $54,11 \pm 16,71$ olarak saptandı. Grup II'nin 48. saat sonunda toplam morfin tüketim değeri, diğer iki gruba göre daha azdı. Grup I' in morfin tüketimi, Grup' III den daha fazla bulundu. Buna göre gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hastaya analjezik sunumu (DEL) bütün değerlendirme saatlerinde Grup I'de Grup II'ye göre daha fazla bulundu ($p < 0.05$). Grup I ve Grup III karşılaştırıldığında ise 4, 6, 12 ve 24. saatlerde Grup I' de daha fazla bulundu ve farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Grup II ve Grup III karşılaştırıldığında ise bütün saatlerinde analjezik sunumu Grup III'de daha yüksekti, fakat sadece 24. ve 48. saatte ki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Grafik 6).

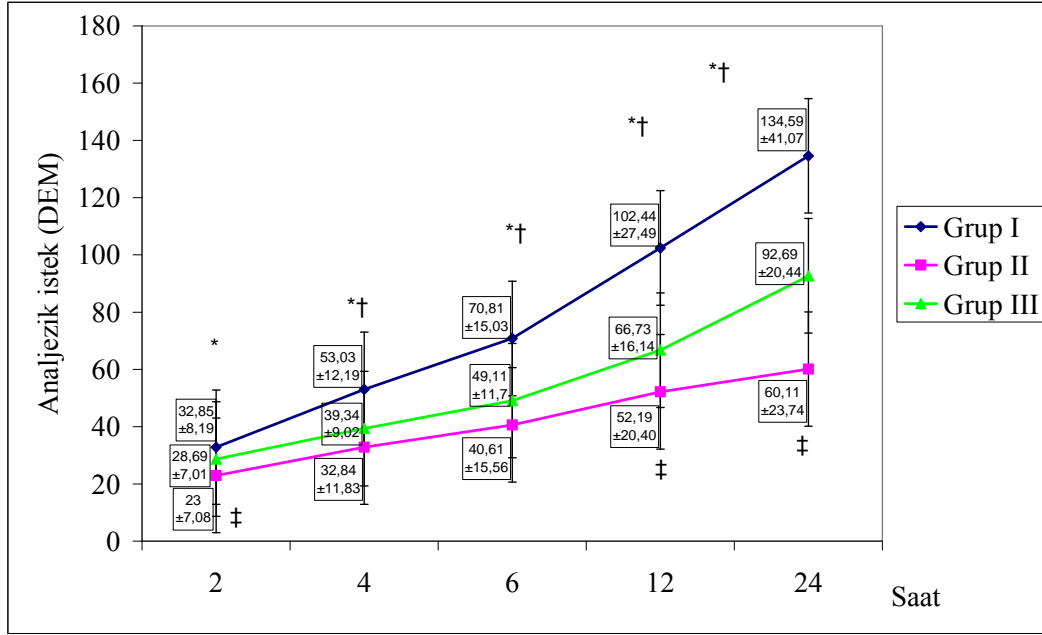


* $p < 0,05$ (Grup I ve Grup II arasında karşılaştırma)
 ‡ $p < 0,05$ (Grup II ve Grup III arasında karşılaştırma)
 † $p < 0,05$ (Grup I ve Grup III arasında karşılaştırma)

Grafik 6: Grupların HKA analjezik sunumları (DEL) (Ort ± SS)

Grupların analjezik istekleri değerlendirildiğinde Grup I' de tüm saatlerde Grup II' ye göre daha fazla idi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Grup I ve Grup III karşılaştırıldığında 4, 6, 12 ve 24. saatlerde, Grup I' deki değerler daha yüksekti ($p < 0.05$).

<0.05). Grup III' de 2, 12 ve 24. saatlerde analjezi isteği Grup II 'ye göre daha fazlaydı ve farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p <0.05) (Grafik 7).



* p<0,05(Grup I ve Grup II arasında karşılaştırma)

‡ p<0,05 (Grup II ve Grup III arasında karşılaştırma)

† p<0,05 (Grup I ve Grup III arasında karşılaştırma)

Grafik 7: Grupların HKA analjezik istekleri (DEM) (Ort ± SS)

Gruplar sedasyon açısından değerlendirildiğinde, Grup II 'nin sedasyon skorları 2. saatte daha yüksekti, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Diğer değerlendirme saatlerinde ise, gruplar arasında fark görülmedi (p >0.05)

Bulantı-kusma ve antiemetik kullanımı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 3). Ketamine bağlı yan etkiler sorgulandığında postoperatif erken dönemde 2 olguda kötü rüya ve 7 olguda diplopi görüldü. Olgulara bu yakınmaları nedeni ile ek tedavi uygulanmadı.

Bulantı-kusma skoru	Grup I n (%)	Grup II n (%)	Grup III n (%)
0 -Yok	5 (%18,5)	7 (%26,9)	4 (%15,4)
1 - Hafif Bulantı	7 (%25,9)	7 (%26,9)	7 (%26,9)
2 - Orta Bulantı	2 (%7,4)	2 (%7,7)	5 (%19,2)
3 - Şiddetli bulantı	11 (40,7)	8 (%30,8)	7 (%26,9)
4 - Öğürme ve kusma	2 (%7,4)	2 (%7,7)	3 (%11,5)
Antiemetik kullanımı	16 (%59,3)	11 (42,3)	15 (%57,7)

Tablo 3: Bulantı-kusma ve antiemetik kullanımının gruplara göre dağılımı(n %)

Gruplar hasta memnuniyeti açısından değerlendirildiğinde, Grup I' de 12 (%44,4) olgu, Grup II'de 24 (92,3) olgu, Grup III'de 22 (%84,6) olgu tarafından mükemmel değerlendirilmesi yapıldı. Grup I, Grup II ve III ile karşılaştırıldığında farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Grup II ve Grup III arasında hasta memnuniyetleri açısından anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 4).

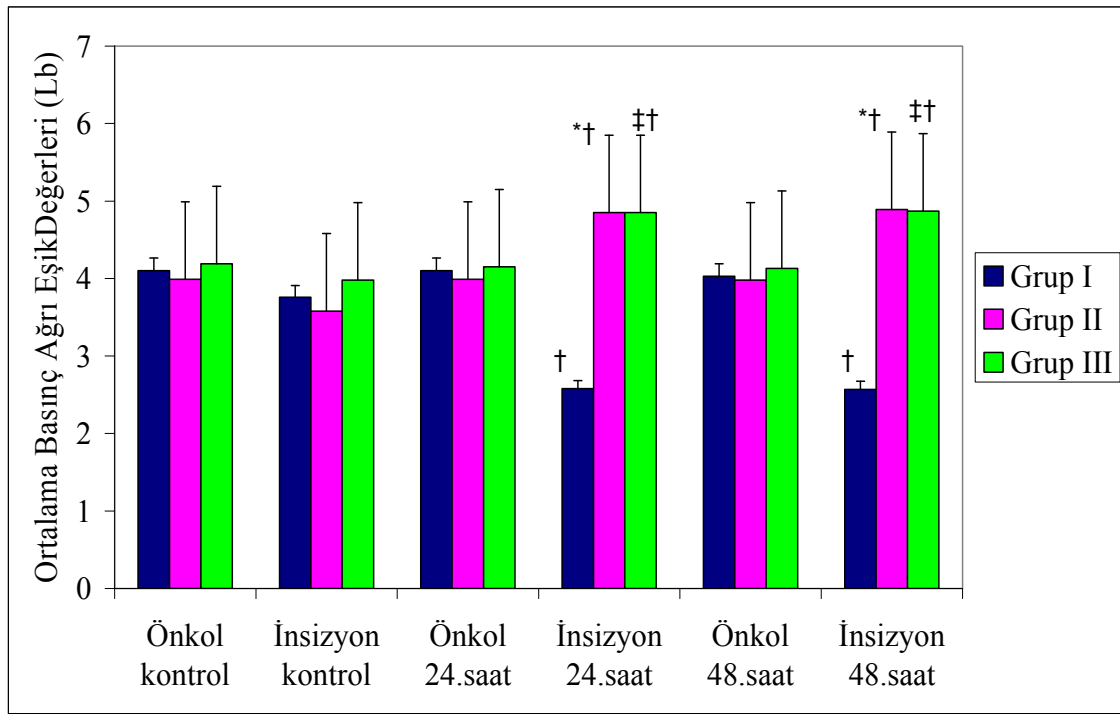
	Grup I (n %)	Grup II (n %)	Grup III (n %)
Kötü	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Orta	1 (%3,7)	0 (%0)	0 (%0)
İyi	14 (51,85)	2 (%7,7)	4 (%15,4)
Mükemmel	12 (%44,4)	24 (92,3)*	22 (%84,6) *

* $p<0,05$ (Kontrol grubuna göre gruplar arası karşılaştırma)

Tablo 4: Hasta memnuniyeti değerlendirmesi (n %)

Dijital basınç algometresi ile değerlendirmede; kontrol, 24. ve 48. saatlerdeki önkol ölçüm değerlerinde grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

İnsizyon bölgesi ölçüm değerleri karşılaştırıldığında; 24. ve 48. saatlerdeki basınç ağrı eşik değerleri kontrol değerine göre Grup I' de daha düşük, Grup II ve Grup III' de ise daha yüksek bulundu ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Her üç grupta, grup içi 24. ve 48. saatler arasında ortalama basınç ağrı eşik değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p> 0,05$). Gruplar karşılaştırıldığında Grup I' in 24. ve 48. saatlerdeki ortalama basınç ağrı eşik değerleri, Grup II ve Grup III' ün aynı saatlerdeki ortalama basınç ağrı eşik değerlerine göre daha düşüktü ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Grup II ve Grup III arasında aynı saatlerdeki, ortalama basınç ağrı eşik değerleri açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik 8).



* $p<0,05$ (Grup I ve Grup II arasında karşılaştırma)

‡ $p<0,05$ (Grup I ve Grup III arasında karşılaştırma)

† $p<0,05$ (İnsizyon alanının kontrol değerleri ile 24. ve 48. saatlerdeki değerleri arasında karşılaştırma)

Grafik 8: Preoperatif, 24. ve 48. saatlerde Dijital basınç algometre aleti ile önkol ve insizyon bölgesinde ölçülen ortalama basınç ağrı eşik değerleri (Ort \pm SS)

5. TARTIŞMA

Opiyoidlerin yüksek dozlarına rağmen analjezide etkisiz kalabilmesi opiyoidlere tolerans gelişimi ile ilgili bulunmuştur. Hayvanlarda oluşturulan ağrı modelleriyle opiyoidlere hızlı tolerans gelişimi gösterilmiştir (2, 77). Opiyoidlere akut toleransın, 24 saatten sonra gelişebildiği klinik çalışmalarda rapor edilmiştir (100). Fakat kısa etkili opiyoid analjeziklerin kullanımında (alfentanil, remifentanil) opiyoidlere akut tolerans gelişimi uzun etkili opiyoidlere göre çok daha hızlı olmaktadır (2, 78). Salin, remifentanil ve naloksan kullanılarak gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, remifentanil doza bağlı olarak infüzyon süresince ağrı ve mekanik hiperaljeziyi azaltmış, fakat kesildiğinde ağrı ve hiperaljezi kontrol ölçümlerinin üstünde anlamlı olarak artış göstermiştir. Naloksan ise hem ağrı hemde hiperaljeziyi arttırmıştır. Remifentanil sonrası artan ağrı skorları, μ opiyoid antagonisti naloksan tarafından uyarılmış anti-analjezi ile korele bulunmuş ve endojen opiyoidlerin inhibisyonunu destekleyen mekanizmalar için benzer öneme sahip olduğu vurgulanmıştır (101).

Opiyoid toleransında doz ve süre de önemlidir (11). Özellikle yüksek doz ve uzun süreli opiyoid kullanımında daha hızlı tolerans geliştiği birçok çalışmada gösterilmiştir (77, 80). Yüksek doz alfentanilin 2- 3 saat uygulandığı köpeklerde, nosiseptif stimülasyonlar ile uyarılmış somatosempatik refleksler üzerinde ilaçların depresan etkilerine tamamen tolerans gelişebileceği gösterilmiştir (102). Gönüllülerde yapılan bir çalışmada, 4 saat boyunca 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ hızda remifentanil infüzyonu uygulanmış ve mekanik-termal ağırlı uyaranlara karşı ağrı toleransı ölçülmüş. Remifentanilin maksimum analjezik etkisine 60- 90 dk içinde ulaştığı ve daha sonra etkinin gerilemeye başladığı, infüzyondan 3 saat sonra ise analjezik etkinin sadece dördte birinin kaldığı rapor edilmiştir (78). Gustorff ve ark.'nın gönüllülerde yaptığı bir çalışmada 0,08 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dk}$ dozda remifentanil infüzyonu 3 saat uygulanmış. Sıcak, soğuk, 5 ve 250 Hz sabit akım dalgasına karşı gelişen ağrı eşiklerinin ölçüldüğü bu çalışmada, ağrı eşiklerinde anlamlı azalma olmadığı, sabit hızdaki remifentanil infüzyonu süresince akut opiyoid toleransı gelişmediği rapor edilmiştir (103). Bu çalışmada opiyoid toleransı gelişmemesi remifentanilin çok düşük dozda kullanılmasına bağlanmıştır.

Etki süresi ve yarılanma ömrü çok kısa olan ve bu nedenle infüzyon olarak kullanılması önerilen remifentanil genel anestezinin önemli bir parçası olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Etki süresinin kısa olması nedeni ile postoperatif erken dönemde ağrı olmaması için cerrahi tamamlanmadan önce ek analjeziklerin uygulanması önerilmektedir. Buna rağmen bu olgularda ilk analjezik isteğinin daha erken ve postoperatif analjezik ihtiyacının daha fazla olması akut opiyoid toleransına bağlanmaktadır (2, 103). Guignard ve

ark.'nın perioperatif dönemde remifentanil ve desfluran kullanarak yaptıkları bir çalışmada, bir gruba 0,5 MAC desfluran konsantrasyonu ile otonomik cevaba göre remifentanil infüzyonu (remifentanil grubu), diğer gruba ise 0,1 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile otonomik cevaba göre desfluran (desfluran grubu) titre edilerek uygulanmış. Operasyon bitiminden 40 dk önce 0,15 mg/kg morfin uygulanan olgularda, remifentanil grubunda remifentanil infüzyon oranı ($0,3 \pm 0,2$ µg/kg/dk) daha yüksek bulunmuş. Gruplar arasında intraoperatif hemodinamik parametreler açısından fark görülmezken, ilk analjezik isteği remifentanil grubunda daha erken gözlenmiş. Postoperatif ağrı skorları ve morfin tüketimi (grup R: 59 mg, grup D: 32 mg) remifentanil grubunda daha yüksek bulunmuş (2). Joly ve ark.'nın perioperatif dönemde düşük (0,05 µg/kg/dk) ve yüksek (0,4 µg/kg/dk) doz remifentanil ve desfluran kullanarak yaptıkları bir çalışmada da morfin tüketimi yüksek doz remifentanil grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu durum remifentanilin hızlı akut opiyoid toleransı oluşturmasına bağlanmıştır ve kullanılan remifentanil dozunun önemli olduğu vurgulanmıştır (1). Bu veriler doğrultusunda çalışmamızda ketamin ve parasetamolün etkinliğini daha iyi değerlendirebilmek için remifentanili 0,4 µg/kg/dk dozda kullandık.

Volatil anesteziğin çok düşük konsantrasyonlarının (0,05- 0,1 MAC), ağrı üzerine etkilerinde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalar ağrı eşiğini arttırdığını göstermişlerdir (2). Örneğin Goto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, morfin ile indüklenen analjezide doza bağlı antagonizasyon yaptığı rapor edilmiştir (2, 104). Bazı çalışmalarda ise subanestezi dozlarında kullanılan inhalasyon anesteziğinin hipo veya hiperanaljezik etkilerine rastlanılmadığı bildirilmiştir (2, 105, 106). Çalışmamızda bütün gruplarda desfluran kullanımı ve hemodinamik parametreler benzer bulundu. Bu nedenle bu çalışmada desfluranın ağrı üzerine etkisi konusunda yorum yapılamayacağını düşünüyoruz.

Opiyoidlere bağlı gelişen hiperanaljezide, antinosisepsiyonda azalma ve opiyoid toleransı arasında ilişki vardır (4, 5, 6, 11). Antinosisepsitif tolerans ve opiyoidle indüklenen hiperanaljezi arasındaki potansiyel mekanizmaların rehberliğinde, NMDA'nın ağrıyı kolaylaştıran süreçlerde anahtar rol oynadığı görülmektedir (107). Deneysel ve gönüllülerde yapılan çalışmalarda ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin santral sensitizasyonu inhibe ettiği ve opiyoid bağlı hiperanaljeziyi önlediği gösterilmiştir (11, 12, 13, 14). Düşük dozlarda uygulanan ketaminin NMDA reseptörlerine daha spesifik olduğu, yüksek dozlarda uygulanan ketaminin ise opiyoid reseptörleri üzerinden de analjezik etkinlik gösterebileceği bildirilmiştir (108). Remifentanilin farklı NMDA reseptör subünitlerini (NR1A/2A, NR1A/2B) uyardığı rapor edilmiştir (109). İnteroperatif

remifentanile düşük doz ketamin ilavesinin, remifentanil ve postoperatif opiyoid tüketimini azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (1, 11). Remifentanile düşük doz ketaminin (0,5mg/kg bolus ve 0,5 µg/kg/dk) ilave edildiği çalışmada, ketaminin remifentanile bağlı hiperaljeziyi önlediği rapor edilmiştir (1). Bu veriler doğrultusunda çalışmamızda remifentanil infüzyonuna düşük doz ketamin (0,5mg/kg bolus ve 0,5 µg/kg/dk infüzyon) ilave edildi.

Opiyoid toleransı ve hiperaljezi bir çok çalışmada analjezik etki, opiyoid ihtiyacı ve kantitatif duyuşal testlerle değerlendirilmiştir (11, 21, 22, 23, 24). QST hem klinik, hem de deneysel olarak sensoriyal değerlendirmede çok önemli bir araçtır. Bu amaçla nöropatik ağrı değerlendirilmesinde, termal uyarı ve ağrı eşikleri (paradoksik ısı değerlendirilmesi dahil), von Frey filamanları kullanarak yapılan mekanik uyarı eşikleri, 64 Hz hızla mekanik pinprick uyarı eşiğı, basınç eşiğı, uyarı/ yanıt fonksiyonları (pinprick ve dinamik mekanik allodini için) ve ağrı summasyonu (wind-up oranı) kullanılmaktadır (99). Ancak özellikle tanıda tek kriter olamaz. Çalışmamızda, postoperatif ağrı skorları ve morfin tüketiminde artışla karakterize olan hiperaljeziyi, yarı objektif bir test olan dijital basınç algometresi ile basınç ağrı eşiklerinin ölçülmesiyle değerlendirdik. İntraoperatif ketamin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde farklı uygulamalar, farklı sonuçlar ve öneriler ile karşılaşılmaktadır. İlkjaer ve ark intraoperatif uygulanan ketaminin, postoperatif ağrı üzerine etkisi olabilmesi için >0,15 mg/kg olması gerektiğini, daha düşük dozlarda ilave edilen ketaminin etkin olmadığını bildirmişlerdir (110, 111). Dahl ve ark cerrahi insizyon öncesi veya sonrası tek doz uygulanan ketaminin postoperatif ağrıyı etkilemediğini savunmuştur (112). Fakat, Himmelseher ve Durieux ise ketaminin postoperatif analjeziyi etkileyebilmesi için mutlaka indüksiyon öncesi uygulanmasını, santral ve periferik sensitizasyonu önlemesi için operasyon süresince infüzyona devam edilmesi gerektiğini savunmuşlar, ketaminin ilk opiyoid kullanımından önce veya sonra uygulanmasının, ketamin dozunun, opiyoid konsantrasyonunun ve opiyoid infüzyon süresinin sonuçları etkilediğini bildirmişlerdir (110). Genel anesteziye ilave olarak cerrahi başlamadan yaklaşık 30 dk önce ketaminin (0,25mg bolus- 0,125 mg/kg/sa infüzyon veya 0,5 mg bolus- 0,25mg/kg/sa infüzyon) intravenöz veya epidural uygulandığı bir çalışmada, postoperatif analjezi ve hiperaljezi üzerine intravenöz ketaminin epidurale göre daha etkin olduğu bildirilmiştir. Ketaminin 0,5 mg bolus ve 0,25 mg/kg/sa infüzyon dozlarında uygulandığı grupta postoperatif analjezik ihtiyacı ve von-Frey flamanı ile değerlendirilen duyuşal teste ise 24. 48. ve 72 saatlerde hiperaljezinin de daha az olduğu rapor edilmiştir (113). İnsizyon öncesi 0,5 mg/kg ketamin bolus, intraoperatif 120 µg/kg/sa ve postoperatif 60 µg/kg/sa

ketamin infüzyonuna devam edilen olgularda insizyon çevresindeki hiperaljezinin daha az olduğu bildirilmiştir (114). İntraoperatif remifentanil, 0,15 mg/kg bolus ve 2µg/kg/dk ketamin uygulanan olgularda postoperatif opioid ihtiyacı azalmıştır (115). Jaksch ve ark.'nın insizyon öncesi bolus 0,5mg/kg ve 120 µg/kg/sa ketamin uyguladıkları çalışmalarında ketaminin ağrıyı etkilemediğini rapor etmişlerdir (116) . Joly ve arkadaşları (2) bir gruba remifentanil (0,4 µg/kg/dk), diğer grupta ise aynı doz remifentanile, induksiyon sonrası 0,5 mg/kg bolus ve 5µg/kg/dk ketamin ilave ettikleri olgularda, postoperatif 48 saat düşük doz (2 µg/kg/dk) ketamin infüzyonuna devam etmişler. Ketamin grubunda postoperatif morfin tüketimi azalırken, ağrı skorları ve von-Frey filamanı ile değerlendirilen duyuşal testte fark bulunmadığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda ise remifentanile ketamin ilave edilen grupta, sadece remifentanil uygulanan gruba göre, VAS skorlarının anlamlı olarak daha iyi saptanması yanında morfin tüketimide daha az bulundu. Postoperatif 24. ve 48. saatlerde dijital algometre ile yapılan duyuşal testte ise hiperaljezinin azaldığı tespit edildi. Joly ve arkadaşları ile aynı remifentanil ve ketamin dozlarını kullanmamıza rağmen, onların çalışmasında ağrı skorları ve hiperaljezi etkilenmemiştir. Bu farklılığı çalışmamızda ilk ketamin bolus dozunun induksiyon öncesi ve opioid kullanılmadan önce uygulanması ile açıklayabilmekteyiz. Jaksch ve ark. ile aynı bolus dozunu induksiyon öncesi uygulamamıza rağmen, çalışmalarında postoperatif ağrının etkilenmediği bildirilmiştir. Bu farklı sonucun da, bizim infüzyon dozumuzun daha yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

NSAİİ' ların periferik antiinflamatuvar ve antihiperaljezik etkileri deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (15, 117). Fakat santral antihiperaljezik etkileri ile ilgili çok sayıda deneysel çalışma olmasına rağmen, klinik çalışmalar oldukça sınırlıdır (15). Klede ve ark.'nın yaptığı çalışmada elektriksel uyarılarla indüklenen sekonder mekanik hiperaljezinin santral orijininde, akson refleksi eritem bloklanmış, fakat anestezik şerit sonrası simetrik allodini ve hiperaljezi olduğu gösterilmiştir. Elektriksel uyarılara karşı değişmeyen ağrı skorları ve periferde iletilen akson refleksi eritemde belirgin azalma, COX inhibitörlerinin periferik etkilerinin gözlenen antihiperaljezik etkiye katkıda bulunmadığı şeklinde açıklanmıştır (15, 118). Bianchi ve Panerai kimyasal yapıları aynı, fakat COX- 1 ve COX- 2 selektiviteleri farklı olan lornoksikam, piroksikam ve meloksikamın, antihiperaljezik etkilerini sıçanlarda merkezi hiperaljezi modelinde değerlendirmişlerdir. Hepsi aynı antiinflamatuvar etkiyi göstermiş, termal nosiseptif eşiklerde değişikliğe sebep olmamış ve hiperaljeziyi anlamlı ölçüde azaltmışlardır. Ancak yalnızca lornoksikamın, hiperaljezinin önlenmesinde tam olarak etkili olduğu bildirilmiştir. NSAİİ' ların antiinflamatuvar ve antihiperaljezik aktiviteleri arasında bir farklılık olduğu ve

antihiperalezik aktivitesinin hem COX- 1 hemde COX- 2 nin bloke edilmesi ile daha belirgin olduğu rapor edilmiştir (119). Periferal inflamasyonun, PG'lerin spinal seviyelerini arttırdığı, spinal nosiseptif süreç içerisinde PGE₂'nin büyük oranda rol aldığı ve PGE₂ konsantrasyonundaki artış ile hiperalezinin korele olduğu gösterilmiştir (119, 120).

COX- 1'in varyantı olduğu kabul edilen COX- 3 inhibitörü ve santral etkili parasetamol'ün (1000mg) antihiperalezik etkisi ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Gönüllülerde yapılan bir çalışmada parasetamol'ün (1000mg) antihiperalezik etkisi değerlendirilmiş ve sekonder hiperalezi alanını küçülttüğü gösterilmiştir (15). Gönüllülerde yapılan başka bir çalışmada ise parasetamolün (1000mg) antihiperalezik etkisi olmadığı rapor edilmiştir (121). İntraoperatif remifentanil kullanımına bağlı gelişen hiperaleziyi önlemede parasetamolün etkinliğini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle bu çalışmada parasetamolün etkinliği, remifentanile bağlı hiperaleziyi önlediği klinik çalışmalarla desteklenen ketamin ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

Çalışmamızda indüksiyon öncesi parasetamol uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, parasetamol grubunda VAS skorları daha iyi ve morfin tüketimi daha az bulundu. Postoperatif 24. ve 48. saatlerde dijital algometre ile yapılan duyuusal testte ise hiperalezinin azaldığı tespit edildi. Sonuçlar ketamin grubu ile benzer bulundu. Bu sonuçlar daha önce sekonder hiperaleziye olan katkısı deneysel olarak kanıtlanmış olan parasetamolün insanlarda opiyoidle indüklenen hiperaleziyi önlemede etkin olduğunu göstermektedir.

İntraoperatif ve postoperatif dönemde kullanılan ajanların kullanımını sınırlayan en önemli faktör istenmeyen etkileridir. Ketaminin, uyanma ve ekstübasyon süresini uzatabileceği, kötü rüya, çift görme, halüsinasyon ve ajitasyon gibi istenmeyen etkilere neden olabileceği bildirilmiştir. Ketamine bağlı yan etki insidansı doz ile ilişkilidir. Küçük dozlarda (<10mg/sa) kognitif fonksiyonlar etkilenmemektedir (110). Guignard ve ark. (115) 0,15mg/kg bolus ve 2 µg/kg/dk ketamin infüzyonu uyguladıkları çalışmalarında uyanma ve ekstübasyon süresi etkilenmemiş, sedasyon skoru ilk 15 dk da daha yüksek bulunmuş, psikomimetik yan etkiler izlenmemiş, bulantı-kusma insidansı benzer bulunmuştur. Bu çalışmaya göre daha yüksek dozlarda ketamin (0,5 mg/kg bolus, 5 µg/kg/dk intraoperatif, 2µg/kg/dk postoperatif) kullanılan, Joly ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir (1). Kock ve ark.'nın çalışmalarında, bir olguda halüsinasyon dışında psikomimetik yan etkilerin görülmediği rapor edilmiştir (113). Çalışmamızda erken postoperatif dönemde ketamin grubunda 7 olguda diplopi, 2 olguda kötü rüya görüldü. Bulantı-kusma insidansı benzer bulundu. Ekstübasyon ve uyanma süresi ketamin grubunda

daha uzun bulundu. Sedasyon skoru postoperatif erken dönemde ketamin grubunda yüksekti. Çalışmamızda da ketamine bağlı psikomimetik reaksiyonların gözlenmemesini kullandığımız ketamin dozunun düşük ve yan etkileri oluşturmayacak düzeyde olmasına bağlı olduğu görüşündeyiz. Parasetamol kullanımına bağlı bir yan etkiye rastlanmadı. Hasta memnuniyeti ketamin ve parasetamol uygulanan grupta daha iyi bulundu. Bu sonucun daha iyi VAS skorlarına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Bu çalışmada, preemptif olarak uygulanan 1000 mg parasetamolün remifentanille indüklenen hiperaljezi üzerine etkisini ketamin ile karşılaştırarak değerlendirdik. Çalışmada, intraoperatif hemodinamik parametreler etkilenmedi ve kullanılan desfluran konsantrasyonunda diğer gruplara göre anlamlı değişiklik görülmedi. Postoperatif dönemde, hastalardaki ağrı skorları kontrol grubuna göre düşük, ketamin grubu ile benzer bulundu. Morfin tüketimi kontrol grubuna göre düşük, ketamin grubuna göre ise yüksekti. Yan etkiler benzerdi. Postoperatif 24. ve 48. saatlerde dijital algometre aleti ile yapılan kantitatif duyuşal testlerde ortalama ağrı eşikleri değerleri kontrol grubuna göre yüksek, ketamin grubu ile benzer bulundu.

Sonuç olarak; bu çalışmada intraoperatif remifentanil kullanımına bağlı gelişen hiperaljeziyi önlemede parasetamolün etkin olduğu kanısındayız.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmada, her üç grup arasında demografik özellikler, cerrahi ve anestezi süreleri, açısından anlamlı fark belirlenmedi. Grup II' nin ekstübasyon ve uyanma süreleri diğer gruplara göre daha uzundu.
- 2) İntraoperatif ortalama arter basınçları, kalp atım hızları ve kullanılan desfluranın minimum alveolar konsantrasyon değerleri karşılaştırıldığında, üç grubun değerleri birbirine benzer bulundu. Grup I' de 3 hastaya, Grup II' de 1 hastaya ve Grup III' de 3 hastaya kalp atım hızlarının 40 atım/dk altına düşmesi nedeni ile 0,5 mg atropin ile medikasyon yapıldı.
- 3) Grup I' in VAS değerleri 0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde Grup II' ye göre daha yüksekti, 4. ve 6. saatlerde de Grup III' den daha yüksek bulundu. Grup II ve Grup III arasında, aynı saatlerde ki takiplerde fark yoktu.
- 4) Grup I' in 2, 4, 6, 12 ve 24 ve 48. saatlerde ki toplam morfin tüketimi, Grup II' ye göre daha yüksekti. Grup I ve Grup III arasında ise 4, 6, 12 ve 24 ve 48. saatlerde fark vardı ve Grup I' in kullandığı morfin miktarı, Grup III' e göre daha yüksekti. Grup II ve Grup III karşılaştırıldığında, 24 ve 48. saatte ki kullanılan morfin miktarı, Grup III 'de Grup II' ye göre daha yüksek bulundu.
- 5) Grup I' in 2, 4, 6, 12, 24. saatlerde analjezik istekleri, Grup II' ye göre daha yüksekti. Grup I ve Grup III karşılaştırıldığında 4, 6, 12 ve 24. saatlerde Grup I' in değerleri, Grup III' e göre daha yüksekti. Grup II ve Grup III arasında ise, 2. ve 24. saatlerde kaydedilen değerler Grup III' de daha yüksek bulundu.
- 6) Grupların sedasyon durumları değerlendirildiğinde, sadece 2. saatte Grup II' nin sedasyon skorları Grup I ve Grup III' e göre daha yüksekti. Diğer değerlendirme saatlerinde, sonuçlar benzerdi.
- 7) Bulantı-kusma ve antiemetik kullanımı açısından gruplar arasında fark yoktu.
- 8) Postoperatif birinci ve ikinci günde, ketaminin psikomimetik yan etkileri açısından sadece 4 hastada kötü rüya görüldü. Ek medikasyona ihtiyaç duyulmadı.
- 9) Hasta memnuniyeti Grup I' de, Grup II ve Grup III' e göre anlamlı olarak daha kötü bulundu.
- 10) Dijital basınç algometre takibinde, preoperatif, 24. ve 48. saatlerdeki önkol değerlerinde grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada fark yoktu. Grup içi karşılaştırmada insizyon bölgesi çevresinde hesaplanan ortalama basınç ağrı eşik değerleri preoperatif dönemle karşılaştırıldığında, Grup I' in 24. ve 48. saatlerdeki

Remifentanil kullanımına bağlı hiperaljeziyi önlemede ketaminin etkisi kanıtlanmıştır. Bu çalışmada kullanılan parasetamolün hiperaljeziyi önlemede ketamin kadar etkin olduğu görüşündeyiz.

7. ÖZET

Bu çalışmada, intraoperatif remifentanil kullanımına bağlı gelişen hiperaljeziyi önlemede, parasetamolün etkinliği değerlendirildi.

Fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra total abdominal histerektomi planlanan ASA I-II grubu 90 olgu çalışmaya alındı ve randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Preoperatif visitte dijital basınç algometresi ile önkol iç yüzü kontrol noktası olmak üzere, insizyon bölgesinden 3- 4 cm uzaklıktaki 3 seviyede (alt, orta ve üst) 60 sn aralıklarla ölçüm yapıldı ve ortalamaları basınç ağrı eşiği olarak belirlendi. Algometre ölçümü, preoperatif vizitte kontrol değeri alındıktan sonra, postoperatif 24. ve 48. saatler olmak üzere toplam üç kez yapıldı. Cerrahi kesi öncesi, Grup I'e serum fizyolojik, Grup II'ye 0,5 mg/kg ketamin bolusunu takiben operasyon bitimine kadar 5µg/ kg/ dk ketamin infüzyonu ve Grup III 'e 1000 mg parasetamol infüzyonu uygulandı. Anestezi indüksiyonunda 1µg/kg remifentanil, 1,5- 2 mg/kg propofol ve 0,5 mg/kg atrakuryum uygulanan olguların, anestezi idamesi 0,4 µg/kg/dk remifentanil ve 0,5 MAC desfluran ile sağlandı. Operasyon sonunda tüm infüzyonlar ve desfluran inhalasyonu sonlandırıldı. Operasyon bitmeden yaklaşık 15- 20 dk önce 0,15 mg/kg i.v morfin uygulandı ve postoperatif dönemde analjezi Hasta Kontrollü Analjezi (bolus doz=1 mg morfin, kilitli kalma süresi= 6 dk) ile sağlandı. Sözlü uyarılara cevap alındığındaki VAS değerleri (0.saat) kaydedildi. Postoperatif 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde VAS değerleri, DEM, DEL ve sedasyon skoru kaydedildi. Analjeziye HKA ile devam edildi ve 48. saatte toplam morfin tüketimi kaydedildi. Postoperatif yan etkiler kaydedildi.

Gruplar arasında, demografik özellikler, anestezi ve cerrahi süreleri açısından fark yoktu. Grup II' nin ekstübasyon ve uyanma süreleri diğer gruplara göre daha uzundu. İntraoperatif ortalama arter basınçları, kalp atım hızları ve kullanılan desfluranın minimum alveolar konsantrasyon değerleri karşılaştırıldığında, üç grubun sonuçları birbirine benzer bulundu. Ağrı skorları ve morfin tüketimi kontrol grubunda, diğer iki gruba göre daha yüksek bulundu. Grup II ve Grup III arasında, aynı saatlerde ki takiplerde ağrı skorları açısından fark yokken, 24. ve 48. saatin sonunda toplam morfin tüketimi, Grup III 'de Grup II' den daha yüksekti. Gruplar sedasyon açısından değerlendirildiğinde, Grup II 'de sedasyon skorları 2. saatte daha yüksekti. Algometre ile değerlendirmede kontrol, 24. ve 48. saat önkol ölçüm değerleri benzerdi. İnsizyon bölgesi 24. ve 48. saat değerleri ketamin ve parasetamol grubunda, kontrol değerlerine göre daha yüksek bulundu. Kontrol grubunda ise değerlendirme saatlerindeki ölçüm değerleri kontrol değerlerine göre düşüktü. Gruplar arası

karşılaştırmada ise 24. ve 48. saat değerleri kontrol grubunda, anlamlı olarak düşük bulundu. Bulantı-kusma ve antiemetik kullanımı açısından gruplar arasında fark yoktu.

Sonuç olarak, parasetamol, intraoperatif remifentanil kullanımına bağlı gelişen hiperaljeziyi önlemede etkin bulunmuştur.

8. SUMMARY

We investigated the effect of paracetamol to prevent intraoperative remifentanyl induced hyperalgesia in this study.

After local ethics committee approval, 90 patients scheduled for total abdominal hysterectomy were included in the study and randomised into three groups. The average of three measurements with an interstimulus interval of 60 s was defined as pressure pain threshold value. Pressure pain thresholds were measured in an area 2–3 cm from the incision at three levels (top, middle, and bottom) and on the inner forearm with a handheld digital pressure algometer in preoperative visit. A mean value for the three periincisional regions was calculated. We repeated this test three times at preoperatively, 24 and 48 h after surgery. Before the skin incision: saline infusion were given to Group I patients, 0,5 mg/kg ketamine bolus and maintenance ketamine infusion of 5µg/ kg/ min were given to Group II patients intraoperatively until skin closure and 1000 mg paracetamol infusion were given to Group III patients. Anesthesia was induced with 1µg/kg initial dose of remifentanyl, 1,5-2 mg/kg propofol and 0,5 mg/kg atracurium and maintained with infusion of 0,4 µg/kg/min remifentanyl and 0,5 MAC desflurane. After skin closure, infusions and desflurane were discontinued. Twenty minutes before end of the surgery, a 0.15 mg/kg bolus dose of morphine was given intravenously and patients were connected to a PCA device set to deliver 1 mg morphine as an intravenous bolus with a 6-min lockout interval. This PCA regimen was continued for 48 h after tracheal extubation. VAS (0. h) was recorded when patients responded to the verbal commands. VAS, DEM, DEL and sedation scores assessed at 2th, 4th, 6th, 12th ve 24th h postoperatively, total morphine consumption and side effects were recorded at postoperative 48th hours.

There were no significant difference between the demographic characteristics, duration of surgery and anesthesia. Awaken and extubation times were significantly higher in Group II. Intraoperative mean arterial pressures, heart rates and desflurane requirements were similar in all groups. Pain scores and morphine consumption were significantly higher in Group I. There were no significant differences between Group II and Group III about pain scores, but morphine consumption at 24th and 48th h. is higher in Group III. Sedation scores were significantly higher in Group II only at 2th hour. There were no significant differences among the groups between pain thresholds assessed with algometer at preoperatively and 24 and 48 h postoperatively. Pain thresholds were significantly less at 24th and 48th postoperative hours in Group I than in the other two groups at incision region. In control group pain thresholds were less when compared with control values, in paracetamol and

ketamine groups pain thresholds were higher when compared with control values. There were no significant difference about side effects and consumption of antiemetic drugs postoperatively.

In conclusion paracetamol, was found effective to prevent remifentanil- induced hyperalgesia.

9. KAYNAKLAR

1. Joly V, Richebe R, Guignard B, et al: Remifentanil-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103:147–155.
2. Guignard B, Bossard A, et al: Acute Opioid Tolerance: Intraoperative Remifentanil Increases Postoperative Pain and Morphine Requirement. *Anesthesiology* 93 2000; 409- 417.
3. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, et al: Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995; 81: 619-623.
4. Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE, et al: Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2000; 20: 7074–7079.
5. Laulin JP, Celerier E, Larcher A, Le Moal M, Simonnet G: Opiate tolerance to daily heroin administration: an apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity. *Neuroscience* 1999; 89: 631–636.
6. Mao J, et al: Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002; 100:213–217.
7. Woolf CJ, et al: Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306:686- 688.
8. LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF: Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 1991; 66: 190-211.
9. LaMotte RH, Lundberg LER, Torebjork HE, et al: Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. *J Physiol* 1992; 448:749- 764.
10. Clive H, Lauren H, et al: Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anesth Analg* 2003; 97: 526- 533.
11. Celerier E, Rivat C, Jun Y, et al: Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: Preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000; 92: 465–472.
12. Kissin I, Bright CA, Bradley Jr, et al: The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: Can it explain reduction of opioid consumption with ketamine opioid analgesic combinations? *Anesth Analg* 2000; 483–488.
13. Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M: Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 2003; 106: 49–57.
14. Koppert W, Sittl R, Scheuber K, et al: Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 152–159.
15. Koppert W, Wehrfritz A, Körber N, et al: The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. *Pain* 108 (2004); 148- 153.
16. Malmberg AB, Yaksh T, et al: Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992a; 263:136–146.
17. Svensson CI, Yaksh T, et al: The spinal phospholipase–cyclooxygenase– prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42: 553–583.
18. Remy C, Marret E et al: State of the art of parasetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anesthesiol* 2006; 19: 562- 565.
19. Wilgus TA, Ross MS, Parrett ML, Oberyshyn TM: Topical application of a selective cyclooxygenase inhibitor suppresses UVB mediated cutaneous inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000; 62: 367–384.

20. Seybold VS, Jia Y-P, Abrahams LG, et al: Cyclooxygenase- 2 contributes to central sensitization in rats with peripheral inflammation. *Pain* 2003; 105: 47–55.
21. Curatolo M, Petersen FS, Arendt NL, et al: Epidural epinephrine and clonidine: segmental analgesia and effects on different pain modalities. *Anesthesiology* 1997; 87: 785–794.
22. Posner J, Telekes A, Crowley D, et al: Effects of an opiate on cold-induced pain and the CNS in healthy volunteers. *Pain* 1985; 23: 73– 82.
23. Brennum J, Dahl JB, Moiniche S, Arendt NL: Quantitative sensory examination of epidural anaesthesia and analgesia in man: effects of pre- and post-traumatic morphine on hyperalgesia. *Pain* 1994; 59: 261–271.
24. Pedersen JL, Kehlet H, et al: Secondary hyperalgesia to heat stimuli after burn injury in man. *Pain* 1998; 76: 377–384.
25. Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA: Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* 1995; 60: 329–332.
26. Katims JJ, et al: Electrodiagnostic functional sensory evaluation of the patient with pain: a review of the neuroselective current perception threshold and pain tolerance threshold. *Pain Digest* 1998; 8: 219–230.
27. Paige D, Cioffi AM, et al: Pain assesment and measurement. In: *Acute pain mechanisms and management*. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM (ed.). Mosby Year Book, Boston 1992: 70- 77.
28. Kayhan Z: Ağrı, Klinik Anestezi (2. baskı) İstanbul 1997.
29. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM: *Acute pain mechanisms and management*. Mosby year book, Boston 1992: 8- 28.
30. Moskowitz A, Goodman RR, et al: Autoradiographic distrubution of MU1 and MU, and Delta Opiyoid binding in the central nervous system of C- 57 BL/6 BY and CYBK (Opioid receptör deficient) mice brain, *Resp* 1985; 360: 108- 129.
31. Erdine S: Postoperatif analjezi, Ağrı sendromları ve tedavisi. *Gizben matbaacılık İstanbul* 2003: 33- 43.
32. Erdine S: Ağrının Nörofizyolojisi. *Sinir blokları*. Emre Matbaacılık, İstanbul 1993: 25- 48.
33. Akerman B, Arwestrom E, Post C, et al: Lokal anesthetics potantiate spinal morphine antinociception. *Anesth Analg* 1988; 67: 943- 948.
34. Kehlet H, Dahl JB, et al: The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048- 1056.
35. Woolf CJ, Cheong MS, et al: Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362- 363.
36. Kantor TG, et al: Physiology and treatment of pain and inflammation, *American J Med* 1980; 80; 3- 9.
37. Raja S, Meyer R, et al: Peripheral mecanism of somatic pain *Anesthesiology* 1988; 68: 571- 590.
38. Stubhaug A: Can opioids prevent post- operative chronic pain? *European Journal of Pain* 2005; 9; 153- 156.
39. Davies HTO, Crombie IK, Macrae WA, Rogers KM: Pain clinic patients in Northern Britain. *Pain Clin* 1992; 5: 129- 135.
40. Hayes C, Browne S, Lantry G, Burstal R, et al: Neuropathic pain in the acute pain service: a prospective study. *Acute Pain* 2002; 4: 45- 48.
41. Talu G K: Nöropatik Ağrı. Editör Erdine S Ağrı 2000; 372- 378.
42. Tan E: Nöropatik Ağrı. *Türk Nöroloji Dergisi* 2004;10: 390- 400.
43. Berker E: Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2005; 1- 5.
44. Crile G.W, et al: The kinetic theory of shock and it's prevention through anociassociation (shockless operation). *Lancet* 1993; 185:716.
45. Wall P.D, et al: The prevention of postoperative pain. *Pain*1988; 33: 289- 290.
46. Baykara N: Santral sensitizasyon ve preemptif analjezi. *Sendrom*, 2000;12: 69- 75.

47. Dubner R, Ruda M.A, et al: Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci* 1992;15: 96- 102.
48. Özyalçın S: Preemptif analjezi. *Ağrı Dergisi* 1995; 7: 9- 10.
49. Joshi GP, Jamerson BD, Roizen MF, et al: Is there a learning curve associated with the use of remifentanyl? *Anesth Analg* 2000; 91: 1049- 1055.
50. Kapur N, Friedman R, et al. Oral Ketamine: A promising treatment for restless legs syndrome. *Anesth Analg* 2002;94: 1558- 1559.
51. Özcengiz D, Özbek H: Anestezi el kitabı. İstanbul: Nobel yayıncılık; 1998: 125- 143.
52. Yücel A: Postoperatif Analjezi 1. basım İstanbul: Mavimer yayıncılık, 2004: 24, 71- 72.
53. Eroğlu L: Periferik analjezikler. In: Erdine S. (ed): Ağrı, 2. baskı, Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2002; 487- 485.
54. Clissold SP, et al: Paracetamol and phenacetin. *Drugs* 1986 4: 46.
55. Carlsson KH, Monzel W, Jurna I, et al: Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain* 1988, 313- 326.
56. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnet LJ, Oates JA: Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostoglandin H2 synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99: 7130- 7135.
57. Swierkosz TA, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, Botting RM: Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med Sci Monit* 2002; 8: 496- 497.
58. Pina LA, Sandrini M, Vitale G, et al: The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996, 308: 31.
59. Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ: Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 284- 310.
60. Sheen C, Dillon J, Bateman D, Simpson K, Macdonald T: Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM* 2002; 95: 609- 19 30.
61. Heymann M A, et al: Non-narcotic analgesics. Use in pregnancy and fetal and perinatal effects. *Drugs* 1986; 32: 164- 212.
62. Baden JM, Rice SA, et al: Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics. In: Miller RD (ed.). *Anesthesia*. Philadelphia, Churchill Livingstone 2000: 147- 173.
63. Erdine S: Ağrı tedavisi: Opiyoidler. Birinci baskı. Erdine S (ed) Alemdar Ofset, Türkiye 2000: 65- 69.
64. James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE: Hemodynamic effects of GI87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 84- 91.
65. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MS, Larson CP Jr: Klinik Farmakoloji. Klinik Anesteziyoloji. (Çev. Ed: Tulunay M, Cuhruh H) 3. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004: 127- 169.
66. James MK, Feldmann PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ: Opioid receptor activity of GI87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J of Pharmacol Exp Ther*, 1991; 259: 712- 18.
67. Benzon HT, Wong HY, Belavic Jr AM, et al: Randomized double-blind comparison of epidural fentanyl infusion versus patient- controlled analgesia with morphine for postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 1993, 76: 316- 317.
68. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK.(Çeviri: Elar Z) Klinik Anestezi el kitabı. İstanbul: Logos yayıncılık; 1999: 115- 127.
69. Manullang J, Egan TD, et al: Remifentanyl's effect is not prolonged in a patient with pseudocholinesterase deficiency. *Anesth Analg* 1999: 89: 529- 530.

70. Hoke JF, Schlugman D, Dershwitz M, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in patients with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 533- 541.
71. Glass PS, Gan TJ, Howell S, et al: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89: 7- 14.
72. Servin F, Desmonts JM, Watkins WD, et al: Remifentanyl as an analgesic adjunct in local/regional anesthesia and in monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 1999; 89: 28- 32.
73. Pinsker MC, Carroll NV, et al: Quality of emergence from anesthesia and incidence of vomiting with remifentanyl in a pediatric population. *Anesth Analg* 1999; 89: 71- 74.
74. Thompson JP, Rowbotham DJ, et al: Remifentanyl: An opioid for the 21st century. *Br J Anaesth* 1996; 76: 341- 343.
75. Fletcher D, Pinaud M, Scherpereel P, Clyti N, Chauvin M: Efficacy of 0.15 mg/kg versus 0.25 mg/kg intraoperative morphine for immediate postoperative analgesia after remifentanyl-based anesthesia for major surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 666- 671.
76. Larcher A, Laulin JP, Celerier E, Le Moal M, Simonnet G: Acute tolerance associated with a single opiate administration: Involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience* 1998; 84: 583- 589.
77. Kissin I, Lee SS, Arthur GR, Bradley EL: Time course characteristics of acute tolerance development to continuously infused alfentanil in rats. *Anesth Analg* 1996; 83:600- 605.
78. Vinik HR, Kissin I, et al: Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998; 86: 1307- 1311.
79. Eisenach JC, et al: Preemptive hyperalgesia, not analgesia? (editorial). *Anesthesiology* 2000; 92: 308- 309.
80. Saito Y, Kaneko M, Kirihara Y, Sakura S, Kosaka Y: Interaction of intrathecally infused morphine and lidocaine in rats (part II). *Anesthesiology* 1998; 89: 1464- 1470.
81. Koenig JA, Edwardson JM: Endocytosis and recycling of G protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 276- 287.
82. Ready LB, et al: Acute perioperative pain. *Anesthesia*. Beşinci baskı. Miller RD (ed) Churchill Livingstone 2000: 2323- 2350.
83. Concha M, Dagnino J, Cariaga, Aguilera J, Aparicio R, Guerrero M: Analgesia after thoracotomy: Epidural fentanyl/ bupivacaine compared with intercostal nerve block plus intravenous morphine. Churchill Livingstone 2004: 322- 326.
84. Mather LE, Dennis H, Chang T: Cardiotoxicity with modern local anesthetics. *Drugs* 2001; 61: 333- 342.
85. Kurt N: Akut ve kronik yara bakımı, İstanbul. 2003: 17- 20.
86. Collins VJ: Local anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3. edition. Collins VJ (ed.). Lea & Febiger Philadelphia 1993; 1232- 1281.
87. Covino BG, Vassallo HG: In: Local Anesthetics: Mechanisms of Action and Clinical Use: Grune and Stratton. New York 1976.
88. Murdoch J, Crooks A, Miller D: Effect of the addition of ketamine to morphine in patient – controlled analgesia. *Anaesthesia* 2002; 57: 484- 500.
89. Slover RB, Phelps RW: Opioid and non opioid analgesics. In: Brown DL. Regional anesthesia and analgesia 2. edition, Philadelphia- Pennsylvania: Mao foundation 1996; 319- 356.
90. Milne RW, Nation RL, Somogy AA, Bochner F, Griggs WM: The influence of renal function on the renal clearance of morphine and its glucuronide metabolites in intensive care patients. *Br J Pharmacol* 1992; 34: 153- 159.
91. Tegeder I, Lootsch J, Geisslinger G: Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin. Pharmacokinet* 1999; 37: 17- 40.
92. Baillie SP, Bareman DN, Coates PE, Woodhouse KW: Age and the pharmacokinetics of the morphine. *Age and Ageing* 1989; 18: 258- 262.

93. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M: Morphine in cancer pain management: A practical guide. *Support Care Cancer* 2002; 10: 13- 15.
94. Önal A: Algoloji. Ağrılı hastanın ve ağrı tedavisinin değerlendirilmesi. Yücel A; (ed) Nobel mat. , İstanbul, 2004; 21- 29.
95. Türkoğlu M: Ağrının tanımlanması ve ölçülmesi. Ağrı tedavisi. Yeğül İ, (ed.) Yapım matbaa, İzmir 1993: 19- 27.
96. Katz J, Melzack R, et al: Measurement of pain. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 231- 252.
97. Shy ME, Frohman EM, So YT et al: Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *2003* 25;60: 898- 904.
98. Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L et al: Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* 2004; 351: 48- 55.
99. Rolke R, Baron R, Maier C et al: Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123:231- 43.
100. Trujillo K, et al: Inhibition of opiate tolerance by non- competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Brain Research* 1994; 633: 178- 188.
101. Koppert W, Angst M, Alsheimer M, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M: Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanil in humans. *Pain*. 2003; 106: 91–99.
102. Swenson GO, Whitwam JG, et al: Selective tolerance of group 3 and 4 somatosympathetic reflexes to the effects of alfentanil. *Neuropharmacology* 1986: 25: 2513- 2517.
103. Burkhard Gustorff, Gabriele Nahlik, Klaus H, et al: The Absence of Acute Tolerance During Remifentanil Infusion in Volunteers. *Anesth Analg* 2002; 94: 1223- 1228.
104. Goto T, Marota JJA, Crosby G, et al: Volatile anaesthetics antagonize nitrous oxide and morphine-induced analgesia in the rat. *Br J Anaesth* 1996; 76: 702- 706.
105. Tomi K, Mashimo T, Tashiro C, Yagi M, Pak M, Nishimura S, Nishimura M, Yoshiya I: Alterations in pain threshold and psychomotor response associated with subanaesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br J Anaesth* 1993; 70: 684- 686.
106. Galinkin JL, Janiszewski D, Young CJ, Klafta JM, Klock PA, Coalson DW, Apfelbaum JL, Zacny JP: Subjective, psychomotor, cognitive, and analgesic effects of subanesthetic concentration of sevoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1997; 87: 1082- 1088.
107. Mao J, Price DD, Mayer DJ: Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: A current view of their possible interactions. *Pain* 1995; 62: 259– 274.
108. Guillou N, Tangury M, Sequin P, et al: The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care units patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 843- 847.
109. Hahnenkamp K, Nollet J, Van Aken HK, Buerkle H, Halene T, Schauerte S, Hahnenkamp A, Hollmann MW, Strümpfer D, Durieux ME, Hoeneemann CW: Remifentanil directly activates human N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Anesthesiology* 2004; 100: 1531– 1537.
110. Himmelseher S, Durieux ME, et al: Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005; 102: 211–220.
111. Ilkjaer S, Nikolajsen L, Hansen TM, Wernberg M, Brennum J, Dahl JB: Effect of i.v. ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. *Br J Anaesth* 1998; 81: 707–712.
112. Dahl V, Ernoe PE, et al: Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures. *Anesth Analg* 2000; 90: 1419- 1422.

113. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H, et al: "Balanced analgesia" in the perioperative period: Is there a place for ketamine? *Pain* 2001; 92: 373–380.
114. Stubhaug A, Breivik H, et al: Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1124- 1132.
115. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, Simonnet G, Chauvin M: Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002; 95: 103–108.
116. Jaksh W, et al: Perioperative small dose S(+) ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard practice opioid infusions are used. *Anesth Analg* 2002; 94: 981- 986.
117. Bickel A, Dorfs S, et al: Effects of antihyperalgesic drugs on experimentally induced hyperalgesia in man. *Pain* 1998; 76: 317- 325.
118. Klede M, Handwerker HO, et al: Central origin of secondary mechanical hyperalgesia. *J Neurophysiol* 2003; 90: 353- 359.
119. Bianchi M, et al: Effects of lornoxicam, piroxicam and meloxicam in a model of thermal hindpaw hyperalgesia induced by formalin injection in rat tail. *Pharmacological Research* 2002; 45, 2.
120. Bianchi M, et al: Anti-hyperalgesic effects of lornoxicam in the rat: behavioural and biochemical evidence. *Inflamm Res* 2001; 50: 207.
121. Chassaing C, Schmidt J, et al: Hyperalgesia induced by cutaneous freeze injury for testing analgesics in healthy volunteers. *Br J Pharmacol* 2006; 61: 389- 397.

10. TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD' daki eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli öğretim üyelerim; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Doç. Dr. Alper YOSUNKAYA, Doç. Dr. Sema TUNCER, Doç. Dr. Ateş DUMAN, Doç. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Doç. Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç. Dr. Jale Bengi ÇELİK, Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Yrd. Doç. Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd. Doç. Dr. Tuğba Berra ERDEM ve Yrd. Doç. Dr. Hale BORAZAN' a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince uzunca bir süreyi beraber paylaştığımız araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Ameliyathane, Reanimasyon Servisi ve Ağrı Bilim Dalı'nda görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi borç bilirim.

Bana büyük emekleri geçen, sevgi ve desteklerini hiç esirgemeyen aileme ve her zaman yanımda olan canıma,

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Naime YALÇIN